

ANNEE 1936

THÈSE

No

413

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre-Jean COLLART

Né le 25 Novembre 1903, à PARIS (Seine)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Hôpital St-Lazare

Médaille des Epidémies

ÉTUDES
DE SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

INFECTION DU SYSTÈME LYMPHATIQUE
ET DU TISSU MUSCULAIRE
IMMUNITÉ RÉGIONALE ET PHÉNOMÈNES
DE SENSIBILISATION ALLERGIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(CENTRE DE SYPHILIGRAPHIE EXPÉRIMENTALE)

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1936

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre-Jean COLLART

Né le 25 Novembre 1903, à PARIS (Seine)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Hôpital St-Lazare

Médaille des Epidémies

ÉTUDES

DE SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

INFECTION DU SYSTÈME LYMPHATIQUE
ET DU TISSU MUSCULAIRE

IMMUNITÉ RÉGIONALE ET PHÉNOMÈNES
DE SENSIBILISATION ALLERGIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(CENTRE DE SYPHILIGRAPHIE EXPÉRIMENTALE)

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1936

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TUJIFNEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.

BÉNARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GAILLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.
D'ALLAINES.	

MM.

GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri..	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT.	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH (J.).	Pathologie chirurgicale
BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY.	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU.	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale	
ALAJOUANINE.		
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLÉRY-RADOT		
(Pasteur).		
SEZARY		

MM

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU	} Clinique obstétricale	
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT		
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

RUPPE	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE TRES CHERE

DE MA GRAND'MERE

DE MA MERE

DE MON PERE

Président de la Cour de Cassation de l'Etat de Syrie

DE MA SŒUR

DE MA TANTE GEORGETTE AGUTTE

DE MON ONCLE MARCEL SEMBAT

Ancien Ministre de la Défense Nationale (1914)

DE MON ONCLE EMILE VARAGNAC

Conseiller d'Etat

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur ROBERT DEBRE

*qui m'a ouvert son laboratoire et m'a
fait le grand honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

*Hommage de ma respectueuse grati-
tude.*

A Monsieur le Professeur Agrégé P. GASTINEL

l'Inspirateur et le guide de ce travail.

*Hommage de reconnaissance, d'affec-
tion et de respect.*

Monsieur le Docteur FERNET

Médecin de Saint-Lazare

*dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne
pendant trois ans.*

*Témoignage de mon dévouement affec-
tueux et respectueux.*

Monsieur le Docteur EMERY

Médecin de Saint-Lazare

avec l'assurance de mon respect.

Monsieur le Professeur N. FIESSINGER

Témoignage de mon profond attachement et de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur PIERRE LEREBoullet

Avec toute ma respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur E. SERGENT.

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur CHIFOLIAU.

Monsieur le Docteur PISSAVY (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur DUFOUR.

Monsieur le Docteur MILIAN.

Monsieur le Docteur BOIDIN.

Monsieur le Professeur Agrégé PASTEUR VALLERY-
RADOT.

Monsieur le Docteur BARIETY.

Monsieur le Docteur WEISSENBACH.

Monsieur le Docteur BASCH.

A M. le Docteur ANDRÉ RAVINA

Médecin des Hôpitaux

A MM. les Docteurs R. GIRARD et DEMERLIAC

Assistants à Saint-Lazare

A MM. les Médecins de Saint-Lazare

A M. le Docteur J. DELARUE
Assistant d'Anatomie pathologique à la Faculté

*Avec nos remerciements pour l'aide
qu'il nous a apportée.*

A M. le Docteur BONNET
Chef des Travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté

Au Docteur PULVENIS
Ex-Chef de Laboratoire à la Faculté

A. MM. NEVOT, GALLERAND, LEBLOIS
Préparateurs au Laboratoire de la Faculté

A MES CONFERENCIERS

AVANT-PROPOS

Nous avons eu l'honneur d'être associé par notre Maître le Professeur-agrégé Gastinel aux recherches qu'il poursuit au Centre de Syphiligraphie expérimentale du Laboratoire de Bactériologie à la Faculté.

Ce travail est consacré d'abord à l'étude du comportement du tissu ganglionnaire et du tissu musculaire vis-à-vis du virus syphilitique après apport direct ; ensuite aux problèmes de l'immunité régionale et des phénomènes de sensibilisation allergique.

Pour situer dans un plan général ces diverses recherches, nous avons cru nécessaire d'aborder certaines descriptions d'ensemble qui permettront de mieux saisir le but poursuivi dans les expériences que nous rapportons.

PREMIÈRE PARTIE

L'INFECTION SYPHILITIQUE DU SYSTEME LYMPHATIQUE ET DU TISSU MUSCULAIRE

INTRODUCTION

Dans un ouvrage publié en 1497 sur « la Pudendagra », Gaspare Torella, médecin du pape Alexandre VI et de son fils César Borgia, écrit au sujet d'un homme qui avait contracté la vérole : « *Illi aderat initio ulcus in virga cum quadam duritie longa, tendente versus inguina ad modum radii cum sorditie et virulentia* ». Cette observation, peut-être la plus ancienne que nous possédions, nous paraît d'autant plus intéressante et curieuse qu'elle mentionne pour la première fois l'adénite concomitante au chancre; et cela bien avant la découverte d'Aselli et de Gassendi ! D'ailleurs il ne fut pas le seul à son époque, et après lui, Fernel, puis Fallope, firent des constatations analogues.

Plus tard, Ambroise Paré écrivait : « Puiz le virus pullulera et cheminera par les veines... et le foye se ressentant de tel vice, souvent par sa faculté expultrice, chasse ledict virus aux aynes et faict apostèmes appelés bubons (vulgairement poulains), lesquels s'ils ne jettent leur gourme et retournent au dedans par délitescence, ce venin infecte la masse du sang, dont s'en suit la vairole... »

C'est donc une très vieille notion clinique que celle de l'atteinte du système lymphatique par la syphilis!

Bientôt tous les grands vénéréologues insistèrent sur l'importance de ce signe. Au cours du XVIII^e siè-

cle ce fut Astruc qui, dans son remarquable traité, en donna une description plus complète. Il signala également les adénopathies multiples et disséminées de la période secondaire. Ne fut-il pas le premier à étudier les voies de généralisation du « virus », qui, pour lui, devait gagner les capillaires et les lymphatiques ?

Enfin au ^{xix}^e siècle, tous les grands syphiligraphes attirèrent davantage encore l'attention sur ces manifestations spécifiques : « Le bubon, disait Ricord, accompagne invariablement fatalement l'accident initial de la syphilis ; il suit le chancre comme l'ombre suit le corps ; c'est le compagnon fidèle, obligé, du chancre infectant ; il ne fait jamais défaut. Pas de chancre infectant sans bubon, voilà ce qu'on peut donner hardiment comme une loi pathologique ». Poussant plus loin sa pensée, il montrait l'intérêt de cette adénite pour le diagnostic rétrospectif : « C'est le fil d'Ariane qui permet de retrouver la porte d'entrée de la vérole ».

A sa suite Fournier, complétant la description de son Maître, écrivait : « Il est peu de maladies qui influencent le système ganglionnaire au même degré et avec la même fréquence que le fait la syphilis ». Parlant du bubon primitif, il montrait que celui-ci « fait partie intégrante et obligée de l'infection syphilitique primitive ; qu'à lui seul il fait le diagnostic ou tout au moins lui fournit des présomptions voisines de la certitude ».

Au cours de la syphilis secondaire, le même au-

teur insistait sur la variabilité de ces polyadénopathies d'un sujet à l'autre, pouvant revêtir tous les types depuis la forme inappréciable jusqu'au type « d'écrouelles secondaires » en passant par l'aspect « de véritable glandage syphilitique ».

Plus tard ces adénopathies secondaires furent considérées comme beaucoup plus constantes : « Elles font partie du cortège habituel de toutes les syphilis » (Berdal). « La polyadénopathie est le troisième élément de la triade fondamentale de la syphilis secondaire précoce » (Jeanselme et P. Chevallier) [148].

Au contraire, à la période tertiaire, les lésions gommeuses ne s'accompagnent jamais d'adénopathies régionales, sauf en cas d'infection secondaire. Toutefois Finger, et à sa suite Jeanselme, Paul Chevallier, signalèrent la possibilité de voir se développer au niveau des ganglions, des syphilomes tertiaires pouvant passer par les diverses phases de crudité, gommeuse et ulcéreuse. La micropolyadénopathie fut également décrite au cours de l'hédéro-syphilis, et sans insister sur la fausse scrofule ganglionnaire de Fournier, nous citerons seulement la possibilité et de tumeurs ganglionnaires proprement dites, assez rares d'ailleurs, et de lymphadénie spécifique de description plus récente.

Telles étaient les conceptions cliniques sur la syphilis du système lymphatique, lorsque les recherches expérimentales permirent de transmettre la vérole aux animaux, notamment aux singes et aux lapins, et d'en assurer ainsi la reproduction en série.

Mais ce fut surtout par la découverte du tréponème en 1905 par Shaudinn que s'ouvrit réellement l'ère des travaux modernes. En effet, connaissant alors et le germe infectieux et la possibilité d'inoculer cette maladie chez les animaux, les auteurs purent enfin entreprendre l'étude de toute une série de questions restées jusque-là dans le domaine des hypothèses. Ce fut vraiment le début des études sur la syphilis expérimentale.

*
**

Ce court aperçu historique nous montre que nos anciens Maîtres avaient depuis très longtemps conçu l'importance de ces adénopathies d'origine syphilitique. Dès les premières observations, ils les avaient notées et décrites. Mais s'il fallut attendre près d'un siècle pour en découvrir le substratum anatomique, ce n'est que tout récemment que l'on put s'efforcer d'en étudier la pathogénie.

Nous n'avons pas ici l'intention de venir exposer le point de vue clinique, traité magistralement depuis longtemps. Au contraire, nous envisagerons dans ce travail quelques-uns des problèmes biologiques, qui, depuis le début de ce siècle, furent abordés par les divers expérimentateurs.

En effet, toute une série de questions se sont alors posées, et d'une façon quelque peu schématique sans doute, on peut les classer sous différentes rubriques :

1° L'étude bactériologique de ces adénites permet-elle d'apporter des précisions au diagnostic de la sy-

philis et sous quelle forme y observe-t-on le tréponème ?

2° D'un point de vue général et physio-pathologique, dans quelle condition le virus se généralise-t-il par les voies de la lymphe, et avec quelle rapidité gagne-t-il les relais ? Problème de haute importance, puisqu'il donne toute sa véritable signification à la phase d'incubation, en témoignant de la déconcertante rapidité avec laquelle le parasite se propage du lieu d'apport aux ganglions régionaux. Problème également thérapeutique puisqu'il précise le temps pendant lequel une prophylaxie locale peut encore être utile.

3° La connaissance de la syphilis inapparente, dont témoigne seulement l'infectiosité des organes et du système lymphatique, est une des acquisitions les plus captivantes des recherches modernes. C'est donc là un des aspects nouveaux de la syphilis ganglionnaire.

4° D'autre part, la recherche du virus dans la glande même a été l'objet de travaux bactériologiques multiples, amenant à des conceptions diverses d'ailleurs quant à la possibilité d'un cycle évolutif du tréponème ou de formes spéciales du parasite. Enfin le comportement du tissu lymphatique à l'égard de *treponema pallidum*, directement inoculé, soulève un point de discussion biologique non encore complètement élucidé.

Nous n'avons nullement l'intention de développer

tous ces différents chapitres dont l'ampleur dépasserait de beaucoup les limites qui nous sont assignées, mais nous désirons seulement les situer les uns par rapport aux autres, dans une vue d'ensemble rapide, et apporter sur certains points une documentation personnelle.

CHAPITRE PREMIER

SYSTÈME LYMPHATIQUE ET SYPHILIS HUMAINE

SOMMAIRE : *Aperçu historique. — L'infectiosité du système lymphatique chez l'homme : comparaison entre les résultats fournis par les examens microscopiques et les passages aux animaux réceptifs. — Anatomie pathologique de l'adénite syphilitique. Technique des prélèvements. — Observations personnelles. — Valeur des ponctions ganglionnaires.*

I. — Historique

Dès le ^{xix}e siècle, plusieurs auteurs avaient voulu élucider le problème de l'infectiosité du système lymphatique chez l'homme. Mais ignorant l'agent causal, et s'adressant comme terrain d'expérience à des sujets déjà syphilitiques, ils avaient conclu à la négative. Aussi n'est-ce vraiment qu'après les travaux de Shaudinn et d'Hoffmann [263] que débute l'ère des recherches.

Ce furent ces derniers savants qui, les premiers, découvrirent *treponema pallidum* dans le bubon primitif. Pour ce, ils utilisèrent deux fois le ganglion extirpé, mais le plus souvent la sérosité prélevée par ponction. Ils y constatèrent ainsi la présence du spirochète dès le début de la maladie, comme ils l'avaient décelé dans le chancre lui-même. Faits vérifiés par Schultze la même année et par le Professeur Nicolas [235].

Puis, en 1906, C. Thibierge, Ravaut et Le Sourd [283] publiaient dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux* les résultats fournis par des examens analogues effectués chez treize syphilitiques.

Contrairement aux auteurs précédents, ils montrèrent que cette méthode d'investigation était souvent en défaut ; et ils concluaient à l'impossibilité d'utiliser pratiquement ce procédé de diagnostic devant les divergences des réponses obtenues. Aussi, pendant près de 14 ans, les cliniciens se détournèrent-ils de ces recherches ; et ce ne fut qu'en 1919 qu'Habermann et Mauelshagen [136] attirèrent de nouveau l'attention sur la valeur de la ponction ganglionnaire d'Hoffmann pour le diagnostic précoce de la syphilis. Reprenant alors les travaux d'Hoffmann et de Shaudinn, ils considéraient, vu la facilité du prélèvement et les résultats précoces qu'elle peut donner, que cette technique avait une grande valeur diagnostique « surtout dans les cas de syphilis primaire compliquée ». L'année suivante, Mauelshagen [223] consacra sa thèse à ce sujet. Ils furent donc les premiers à insister sur l'intérêt pratique de ce procédé.

C'est alors que les publications se succédèrent (Hoffmann [141], R. Fruhwald [106], Droop [93]) et peu à peu cette méthode devint courante en Allemagne.

En Italie, L. Morini [232] relata en 1923 une première statistique : 40 % des adénites satellites des

chancres se montrèrent infectées de tréponèmes visibles.

Au Japon, Shimoda [272] rapporte 10 résultats positifs sur 12 accidents primitifs avec B. W. + ; 11 résultats positifs sur 18 accidents avec B. W. —.

Puis Serper et Christer, en Russie [267], trouvent un pourcentage de 56,7 % de cas positifs à la période primaire ; 23,5 dans la syphilis secondaire.

En France, à la suite des travaux de Thibierge, Ravaut et Le Sourd [283], la question ne fut reprise qu'en 1921 par le Professeur Gougerot. Dans un article publié dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux* de Paris (p. 1522), il montra la nécessité de rechercher le tréponème dans le suc ganglionnaire lorsqu'on se trouve en présence d'une adénite suspecte. La même année c'est Ch. Audry et L. Châtellier [1 et 76] qui recommandent cette méthode pour le diagnostic de la « Syphilis cryptocarcinique à début ganglionnaire ».

En 1926, Kitchewatz [151] montra la nécessité d'effectuer ces ponctions, chez tous les malades dont les examens directs restaient négatifs. Mais ce fut surtout dans un article paru en 1930, que le Professeur Gougerot et Paul Blum [129] exposèrent les détails de ce procédé et le préconisèrent formellement. « Dans tous les cas, la ponction des ganglions trouve ses indications et l'on peut dire qu'il n'y a aucun danger, aucune contre-indication » (Gougerot).

A la suite de ce travail, les recherches s'intensi-

fièrent et les statistiques devinrent plus nombreuses [90-107]. En 1930, Chauchart et Rappoport [77] présentèrent de semblables conclusions. En 1931, P. Boutteau [65] donne dans sa thèse les résultats qu'il obtint dans le service du Professeur Sézary : sur 50 malades porteurs de chancres, 56 % se montrèrent positifs. Toutefois, le pourcentage s'abaisse fortement à la période secondaire. Mais il insiste particulièrement sur l'utilisation de cette méthode en cas d'accident syphilitique atypique : chancres traités par les caustiques, chancres inaccessibles, chancres mixtes, syphilis décapitées.

L'année suivante Sézary, Lefèvre et Boutteau [270] publièrent dans la *Presse Médicale* une seconde statistique : ils auraient alors décelé le tréponème dans les bubons primaires dans 85 % des cas ; fréquence qui diminue notablement au fur et à mesure que l'on s'éloigne du début de la maladie. Opinion d'ailleurs partagée par Frühwald qui voit ce pourcentage tomber de 83 à 25 % selon le stade pendant lequel on effectue les recherches.

En 1932 puis en 1933, MM. Gaté, Charpy, Cuilleret, Tiran et Thévenon [122, 123, 124, 125] montrent l'intérêt de ce moyen d'investigation et confirment les rapports précédents.

Enfin Loquin [214] publia en 1933 dans sa thèse le pourcentage des résultats positifs obtenus dans le service du Docteur Gaté :

68 % au cours de la syphilis primaire,

30 % au cours de la syphilis secondaire,

8 % au cours des chancres mixtes.

Il en conclut, qu'intéressante à la période primaire, la valeur de cette méthode paraît bien moindre à la phase secondaire. En cas de chancre mixte, contrairement aux publications antérieures, il ne semble pas qu'on puisse compter beaucoup sur elle. Ces faits furent d'ailleurs vérifiés par Gaté et Cuilleret [126], qui rapportèrent :

16 cas + sur 25 en cas de syphilis primaire,

3 cas + sur 9 en cas de syphilis secondaire,

0 cas + sur 13 en cas de chancre mixte.

Ces observations concordent assez exactement avec celles fournies par l'expérimentation. En effet, les ganglions humains satellites de l'accident primaire se montrent toujours virulents ainsi qu'en témoigne leur passage aux animaux réceptifs (singes ou lapins) [136, 215, 263]. Mais à la phase secondaire de même qu'à celle de latence, si quelques auteurs purent effectuer des transferts avec succès [100, 134, 150, 169, 215, 262, 308], pour la plupart « l'inoculation des ganglions à ces périodes n'est que rarement positive » (Bessemans [51]).

Au cours du tertiarisme et dans l'hérédo-syphilis, quoi qu'on ait enregistré dernièrement quelques succès par transfert, ou par recherche directe du tréponème [137, 262], l'infructuosité des essais fut la règle courante [9].

Dans la syphilis cérébrale et le tabès, Faure-Beaulieu et Mlle Brun [101], ainsi que Gerskovic [127]

signalèrent la présence de spirochètes dans les divers ganglions lymphatiques.

Mais au cours de la P. G., seuls Worms et Schultze [302 A] purent effectuer des passages avec succès. Les dernières recherches effectuées en 1935 par Bessemans, Van Hée, et Van Haelst [51] restèrent absolument négatives.

Malgré tous ces résultats, peut-être d'apparence contradictoire, il importe de préciser que, même en l'absence de spirochètes décelables à l'ultramicroscope, un ganglion peut s'affirmer infectant lors d'un passage à un animal réceptif. Sans doute cette dernière technique est, comme nous le verrons, la seule ayant une valeur de test, mais impossible à utiliser dans la pratique courante. Aussi nous avons voulu nous-même nous rendre compte dans quelle mesure la ponction ganglionnaire pouvait fournir au praticien des précisions au diagnostic de la syphilis.

II. — Etude du ganglion syphilitique humain

Avant de rapporter la technique que nous avons utilisée pour ces ponctions, il ne nous paraît pas inutile de commencer par un bref rappel anatomopathologique de ces adénites syphilitiques. Nous emprunterons ici la description du Professeur-Agrégé Chevallier et J. Bernard [84], ainsi que celle du Professeur Letulle (Précis d'Anatomo-Pathologie) :

A. — Anatomie pathologique.

A la période de début, le plus souvent, ce que l'on trouve ce sont des phénomènes congestifs avec signes d'irritation lymphoïde; dans les cordons grossis les plasmazellen sont abondants.

Puis très rapidement apparaît un mélange de prolifération, d'hyperplasie et de dégénérescence. L'architecture du ganglion est alors bouleversée. Mais à côté de l'hypertrophie considérable des follicules, des phénomènes d'irritation intense siégeant sur les cordons, et des modifications des éléments situés au niveau de la pulpe, ce qui frappe, c'est le très grand nombre de lésions vasculaires qui, là encore, représentent le stigmate de la syphilis. Ces vaisseaux sont non seulement beaucoup plus abondants mais encore altérés : certaines petites artérioles sont engainées de cellules réticulaires proliférées, d'autres infiltrées d'éléments de la lignée lymphocytaire. Les veines sont atteintes de périphlébite fibreuse s'accompagnant souvent de processus d'endovascularite. Les voies lymphatiques intra-ganglionnaires sont généralement élargies et remplies de lymphocytes normaux ou plus ou moins altérés. « La lymphangite chronique des voies efférentes est constante » (Chevallier et J. Bernard). « Ces lésions de lymphangite, d'après Fournier, provoqueraient le gonflement, l'induration, voire l'ulcération des troncles lymphatiques correspondants au chancre, et réalisant parfois l'apparence de chancres multiples » (Letulle).

Quant à la capsule, elle est épaissie, dense ou lâche, mais surtout elle présente en certains endroits d'épais infiltrats de lymphocytes et de plamazellen. Et certains auteurs (Sternberg) insistent particulièrement sur l'existence de périadénite, et de cette infiltration inflammatoire de la capsule ganglionnaire.

Dans la syphilis secondaire, les adénites multiples, disséminées, témoignent de la phase septicémique de l'infection. L'intensité de ces adénopathies équivaldrait à une forte réaction défensive de l'organisme. Elle comporterait, en général, un pronostic de relative bénignité (Augagneur, Brocq, Raymond).

Dans la *syphilis tertiaire*, on a signalé soit des lésions scléreuses atrophiques, soit des formations gommeuses pouvant s'ouvrir à la peau, soit enfin des manifestations hypertrophiques, rappelant d'une façon frappante le lymphadénome ou le lymphome tuberculeux. Les caractères histologiques de ces hypertrophies sont encore très mal fixés, mais leur spécificité a été prouvée par leur curabilité rapide et complète à la suite du traitement (Letulle).

En somme, l'hypertrophie ganglionnaire du début serait due à une multiplication cellulaire qui, ultérieurement, en se réduisant, évoluera vers la sclérose. De telle sorte que plus tard, sclérose et irritation lymphoïde s'observent plus ou moins prédominantes suivant les points. De toute façon, c'est l'intensité de la vascularite qui oriente le diagnostic vers la syphilis.

Enfin, après imprégnation argentique, les tréponèmes n'apparaîtraient pas disséminés mais groupés en nids (en des points qui paraissent dégénérés), surtout au niveau des voies lymphatiques et dans les parois des capillaires sanguins (Chevallier et J. Bernard), ainsi que dans le tissu conjonctif trabéculaire et dans le voisinage du sinus marginal, pour Hoffmann et Beer. Or, si dans la sérosité qui s'écoule à la section de l'adénite fraîchement prélevée chez l'homme, il est facile de déceler les spirochètes, nous avons vu, par contre, que les statistiques ne s'accordent pas toutes sur les résultats de la ponction.

B. — Technique des ponctions ganglionnaires.

D'après ces constatations, la seule méthode logique et valable serait sans doute de procéder à des frottis de ganglions excisés. C'est grâce à cette technique que Shaudinn et Hoffmann avaient décelé au début *Treponema Pallidum* dans le bubon. Mais devant les difficultés que soulève cette extirpation, et le refus qu'opposeraient la plupart des malades, on se trouve contraint d'avoir recours seulement à la ponction.

Dans ce but, nous avons utilisé de préférence une aiguille plutôt courte à lumière pas trop petite (0 mm. 5 environ ou même plus), ce qui permet au besoin de prélever un petit fragment de tissu. Il est indispensable, d'autre part, que la seringue stérile ait un piston très bien ajustée et soit parfaitement adaptée à l'embout. Comme le conseille le Professeur Gougerot : « On choisit et on repère le ganglion le plus gros, le moins mobile, c'est « le préfet de l'aine », qu'en principe il vaut mieux examiner » [129]. En fait, c'est souvent le plus accessible que l'on ponctionnera. Après avoir soigneusement désinfecté la peau à l'alcool, il faut maintenir l'adénite entre le pouce et l'index, ou bien déprimer fortement les tissus superficiels de part et d'autre de celle-ci de manière à la fixer au mieux. On enfonce alors franchement l'aiguille inclinée de manière à se rapprocher le plus possible du grand axe du ganglion. Ceci fait, on la mobilise très doucement afin de s'assurer que la pointe se trouve bien dans la nodosité repérée. Il est alors indispensable de pétrir l'adénite pendant quelques minutes et de faire varier l'orientation de l'aiguille comme si l'on voulait dilacerer le parenchyme.

La seringue fixée, l'on aspire à force : en général la ponction demeure blanche. On retire alors l'aiguille d'un coup sec et on en expulse sur une lame la faible quantité de suc ganglionnaire ou de tissu biopsié.

Si la moindre sérosité n'avait pu être prélevée, ce qui d'ailleurs est fort rare, on pourrait alors, selon

la recommandation du Professeur Gougerot, injecter dans le ganglion 1 cc. de sérum physiologique. Après avoir malaxé la nodosité lymphoïde, comme nous l'avons indiqué plus haut, on aspire ce liquide séro-hématique dans lequel on recherchera le tréponème.

Sur ces lames, on aura le choix de faire soit un examen ultramicroscopique, soit une imprégnation argentique. Etant toujours en très petit nombre il nous a paru plus aisé de repérer *treponema pallidum* sur fond noir, grâce à sa mobilité. Au contraire, il semble beaucoup plus délicat de les rechercher dans les préparations fixées, non seulement à cause des petits dépôts argentiques (spirochètes d'argent des auteurs allemands), mais surtout par le fait qu'ils se présentent fréquemment sous un aspect pelotonné et d'autant plus délicat à reconnaître qu'ils se trouvent très disséminés. Enfin, une autre cause d'erreur possible vient de la présence d'autres spirilles, que l'on peut rencontrer dans ces prélèvements, mais qui, toutefois, ne revêtent pas les caractères classiques de *spirocheta pallida* [269, 284].

Quelle que soit la méthode utilisée, on ne peut le plus souvent mettre en évidence que fort peu de germes ; et tous les auteurs ont insisté sur la grosse difficulté pour les y déceler. Aussi est-il indispensable de faire plusieurs préparations, parfois même plusieurs ponctions, et de procéder à de longs et minutieux examens microscopiques, pouvant durer des heures.

C'est là l'inconvénient de cette technique.

C. — Observations.

Nous rapporterons ici quelques-unes des observations que nous avons recueillies dans le service de notre Maître le Docteur Fernet, médecin de Saint-Lazare.

Tous les prélèvements, effectués par ponction ganglionnaire, furent d'abord examinés à l'ultra-microscope sur plusieurs préparations. En cas de résultat négatif, de nouvelles recherches furent faites après coloration par la méthode de Fontana-Tribondeau, et d'autre part contrôlées par l'examen sérologique. Voici quelques protocoles :

Obs. 1. — M. L..., âgé de 20 ans, vient consulter pour un chancre du sillon balano-préputial situé près du frein, en voie de cicatrisation. Grosse adénopathie inguinale droite. Le début des accidents remonte à trois semaines, le contagé suspect à un mois et demi environ.

Un examen sur fond noir pratiqué avec la sérosité du chancre ne montre aucun tréponème. Par contre la ponction ganglionnaire permet de découvrir à l'examen ultramicroscopique quelques spirochètes.

Obs. 2. — M. B... présente depuis trois semaines environ un phimosis avec gros œdème rendant la rétraction du prépuce impossible. A l'examen, on constate une verge en « battant de cloche » très œdématiée avec un gros cordon de lymphite remontant le long du pénis jusque vers la région inguinale gauche, où l'on remarque la présence d'une adénite assez volumineuse. Ne pouvant atteindre la lésion primitive, on pratique une ponction ganglionnaire. Malgré de multiples recherches à l'ultramicroscope on ne trouve pas de tréponèmes. Un examen de la préparation fixée ne révèle que quelques rares spirochètes enroulés ou en pelote, ne paraissant pas suffisamment caractéristiques pour affirmer l'origine de

l'infection. Mais la réaction de Bordet-Wassermann était déjà en voie de positivité, puis franchement positive quelques jours plus tard.

Obs. 3. — M. B... vient consulter pour une triple ulcération de la verge ayant apparu depuis 15 jours. Adénopathie bilatérale. L'examen de la sérosité prélevée par ponction fut négative à l'ultramicroscope. Sur préparation au Fontana-Tribondeau les seules formes spiralées que l'on put déceler ne nous parurent pas assez précises pour pouvoir les identifier aux tréponèmes. Seule la recherche dans la sérosité du chancre mit en évidence des spirochètes typiques.

Obs. 4. — Mlle D... est envoyée à Saint-Lazare pour une roséole avec syphilides palmaires et érosions vulvaires. Plaques muqueuses amygdaliennes. Une ponction ganglionnaire fut effectuée dans la région inguinale. Mais aucun tréponème ne put être découvert.

Obs. 5. — M. X... vient consulter au dispensaire Toussaint-Barthélemy, porteur d'un chancre induré de la fosse naviculaire ; deux autres érosions manifestement spécifiques sont constatées sur le gland et le sillon balano-préputial. Grosse adénopathie inguinale droite. Ces lésions auraient débuté il y a une quinzaine de jours. Une ponction de son adénite inguinale ramène une légère sérosité où l'on décèle tant à l'ultra que par la méthode de Fontana-Tribondeau un très grand nombre de tréponèmes

Obs. 6. — Mlle D... présente une érosion de la grande lèvre gauche avec léger œdème et adénopathie inguinale gauche. Le début de ces manifestations remonte à un mois. L'examen à l'ultramicroscope révèle, tant sur la sérosité du chancre, que sur celle prélevée par ponction ganglionnaire, une grande abondance de tréponèmes.

Nous ne croyons pas utile de citer ici tous nos protocoles ; mais de l'ensemble des observations que

nous avons recueillies, tant à Saint-Lazare qu'à la Consultation du Docteur Weissenbach, à l'Hôpital Broca⁽¹⁾, voici ce que nous avons obtenu :

— Sur 19 malades porteurs de chancres syphilitiques les ponctions ganglionnaires fournirent la statistique suivante :

Chez 10 d'entre eux, on put déceler le tréponème:

5 donnèrent un résultat absolument négatif tant à l'examen sur fond noir que sur préparation au Fontana-Tribondeau ;

4 révélèrent des formes de spirochètes atypiques ne permettant pas d'affirmer qu'il puisse s'agir de syphilis.

— Sur 7 malades atteints d'accidents secondaires, nous n'avons obtenu qu'un seul cas positif par la recherche dans le suc lymphatique. Les six autres furent des échecs complets.

— Enfin sur trois cas de chancres mixtes, deux ponctions furent absolument négatives, une seule nous parut douteuse.

Notre pourcentage s'établit donc ainsi :

Syphilis primaire :

Cas positifs.	52,63 %
Cas négatifs	26,3 %
Cas douteux	21,3 %

Syphilis secondaire :

Cas positifs.	14,3 %
Cas négatifs	86,7 %

(1) Grâce à l'obligeance de M. le Docteur Le Barron, à qui nous adressons également nos plus vifs remerciements.

D. — Valeur des ponctions ganglionnaires.

Ces brèves observations que nous rapportons, viennent une fois de plus compléter les statistiques produites jusqu'à ce jour. Au point de vue diagnostic clinique, nous avons vu les grosses difficultés auxquelles on se heurte pour déceler le virus spécifique :

— Rareté du spirochète dans ces prélèvements.

— Nécessité de bien connaître la technique, de faire de nombreuses préparations, de reponctionner au besoin ces malades, de procéder à de longues recherches.

— Enfin comme tout examen de laboratoire : on ne peut attacher de valeur à un résultat négatif.

Sans doute, cette méthode n'a été préconisée que lorsque les résultats cliniques ou bactériologiques de l'accident primitif ne sont pas décisifs : chancre atypique, chancre mixte, chancre modifié par les applications de caustiques, chancre inaccessible, ou encore adénopathie suspecte sans érosion primaire. Or c'est dans ces cas que le tréponème nous a paru encore plus difficile à mettre en évidence. Dans sa thèse, Locquin [214] ne trouve-t-il pas que 8 % de prélèvements positifs en cas de chancres mixtes, tandis que Gaté et Cuilleret [126] 0 cas sur 13 chancres mixtes ?

Nous concluons donc en disant que la ponction ganglionnaire est une recherche intéressante, mais pratiquement délicate à mener, et longue à effectuer; elle peut être utilisée en dernier ressort lorsque la

sérologie est encore négative ou présumée telle. Elle ne nous paraît donc nécessaire à appliquer que précocement, en considérant ses résultats comme très souvent décevants et non concluants.

Hâtons-nous de dire que nous n'avons envisagé cette étude de la ponction ganglionnaire en pathologie humaine que d'une façon toute subsidiaire, nos préoccupations d'ordre expérimental étant ailleurs.

CHAPITRE II

SYSTÈME LYMPHATIQUE ET SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

SOMMAIRE : *I. Rapidité de l'envahissement ganglionnaire. Dédutions pratiques, cliniques et prophylactiques. — II. Aspects morphologiques du Tréponème dans les ganglions. Les formes atypiques. Le cycle évolutif. Critique et autres conceptions. Etat actuel du problème. — III. Le ganglion lymphatique dans la syphilis inapparente : lapins, souris, cobayes. Comportement du tissu lymphatique vis-à-vis du Tréponème inoculé à distance par voie sous-cutanée ou intra-testiculaire. — IV. Du comportement des inoculations intra-ganglionnaires chez le lapin et le cobaye. Recherches sur des animaux neufs et antérieurement syphilitisés.*

I. — De la généralisation du virus et de l'envahissement ganglionnaire

Toutes ces investigations que nous venons de rapporter nous ont permis de considérer le rôle joué par le virus syphilitique dans les adénites, et, malgré toutes les difficultés que l'on peut rencontrer pour l'y déceler, l'intérêt diagnostic qu'on en peut déduire. Mais il restait à savoir avec quelle rapidité *Treponema Pallidum* atteignait le relai ganglionnaire. A cette fin, les recherches faites en clinique humaine ne pouvaient présenter qu'un médiocre intérêt, étant donné la période relativement tardive où les ponctions étaient effectuées. Aussi les auteurs modernes ne purent mener à bien ces investigations qu'en ayant recours à l'expérimentation sur l'animal.

A. — Résultats expérimentaux.

Déjà en 1911, NEISSER [234] avait montré que la phase latente qui précède l'éclosion de l'accident primaire était caractérisée par une dissémination du virus. Ayant inoculé à des singes le sang et les organes provenant d'animaux sacrifiés pendant cette période, il constata que, déjà au cinquième jour, le sang était infectant et que l'on pouvait retrouver les spirochètes dans la rate dès le quatorzième jour après l'insertion cutanée.

A sa suite, d'autres auteurs confirmèrent ces résultats et précisèrent les voies de généralisation. Ils purent ainsi constater que le virus pénétrait très rapidement dans l'organisme tant par le torrent circulatoire, que par le système lymphatique.

D'après les observations rapportées en 1922 par Brown et Pearce [69], la virulence du sang de lapin pourrait être décelée trois jours après l'inoculation.

Quant aux données expérimentales ayant trait à la rapidité de l'envahissement ganglionnaire par le virus syphilitique, elles furent nombreuses, mais pas toutes concordantes.

Il est hors de doute que pour juger ces divers résultats, il faut tenir compte du mode de contagage (transfert de greffon, scarification ou injection intratesticulaire). Mais n'est-ce là que le seul facteur influent? Et n'est-on pas en droit de penser que la richesse du matériel, les diverses souches, les réactions locales et la porte d'entrée, ne jouent eux aussi un

rôle important ? En fait, les divers protocoles publiés nous montrent des chiffres assez variables.

Truffi, en 1913 [286], ayant inoculé un fragment de syphilome, trouva l'adénite virulente cinq jours après en la passant à un autre animal.

En 1921, Eberson, utilisant la scarification, constata la présence du tréponème par examen direct sept jours plus tard.

Puis Pearce et Brown [71] réduisirent ce délai à deux jours (insertion d'un greffon, contrôle par transfert à un animal témoin).

Zurhelle, en 1926, employant la même méthode d'inoculation, trouva le virus 24 heures après sur les coupes du ganglion prélevé.

La même année, Kolle et Evers [156], pratiquant et la technique des greffons et la scarification, découvrirent la présence du spirochète dans les adénites, grâce au passage à l'animal, 30 minutes après l'insertion. Poursuivant leurs recherches sur les cobayes, ces mêmes auteurs remarquèrent qu'après 5 minutes, déjà le virus syphilitique envahit la glande lymphatique correspondante.

En 1931, Photinos [243], ayant inoculé sous la peau du scrotum d'un singe (*cercopithecus*) du matériel infectant humain, ou de lapin, constata que dès la cinquième heure les ganglions prélevés pouvaient déjà déterminer une orchite syphilitique chez le lapin.

La même année, Bessemans et de Potter [19], après injection de virus, contrôlent sa présence dans

le système lymphatique 60 minutes plus tard. Mais, par contre, une fois ils n'obtinrent aucun succès et ce, après 12 mois. Levaditi, Lépine et Vaisman [178] ont relaté également des échecs par transfert des ganglions inguinaux et poplités effectué 55 et 60 minutes après contamination respective par greffe ou scarification. Aussi concluent-ils que la très rapide dispersion du virus est tout au plus un phénomène exceptionnel.

En 1933, Bessemans et de Potter [32, 43] reprirent toutes ces expériences, mais alors en procédant à des transferts de contrôle afin de dépister l'existence d'une syphilis occulte. Ils montrèrent alors que ce délai d'envahissement lymphatique était infiniment variable : sans doute plus rapide en cas de scarifications scrotales qu'après greffes intra-testiculaires. Utilisant cette première technique d'infection cutanée, ces auteurs ont trouvé le spirochète, dans les ganglions inguinaux, une demi-heure après le contact, et, d'autre part, 45 minutes en cas d'insertion d'un fragment virulent. Par contre, il se peut qu'on ne puisse le déceler après une heure. Quant à l'atteinte des ganglions poplités, elle paraît être toujours plus tardive. « En somme, concluent-ils, la dissémination naturelle du tréponème pâle dans l'organisme du lapin, à partir du point d'inoculation, ne s'effectue peut-être pas d'une manière régulièrement uniforme dans tous les cas expérimentaux apparemment comparables. Pourtant avant qu'il ait atteint les ganglions tributaires, il s'écoule toujours un certain temps... » (Bessemans et de Potter).

Citons encore les travaux récents de Tani, K. Ogiuki, H. Hutaki et J. Oya [281]. Après avoir frictionné la peau scarifiée du scrotum de lapins avec du matériel riche en germes spécifiques, ces auteurs retrouvèrent les tréponèmes, dans les ganglions inguinaux, cinq minutes après l'inoculation, grâce au passage de ces organes aux animaux réceptifs. Une heure plus tard, ils mirent le parasite en évidence dans le sang ; quant à la rate, ils ne purent découvrir de virus après le cinquième jour.

B. — Considérations cliniques et prophylactiques.

Malgré toutes ces divergences concernant la rapidité d'envahissement du système lymphatique, ces recherches expérimentales ont eu un double intérêt pratique considérable. Ce fut tout d'abord de donner à la phase d'incubation son véritable sens physio-pathologique. En effet, le chancre ne doit plus être envisagé comme le début de l'infection. La phase latente qui précède l'éclosion du premier signe apparent est caractérisée par une dissémination du virus. Celui-ci s'est déjà répandu dans l'organisme, bien avant l'apparition du syphilome. Peu importe que selon les expérimentateurs le virus soit décelé une minute, une heure, ou même 24 heures après l'apport virulent. Le point capital est que la généralisation précède l'accident et cela dès le contagement.

On peut alors se demander dans quelle mesure les méthodes de prophylaxie locale peuvent être efficaces. Sans doute avons-nous vu que cette rapidité

d'envahissement au point de vue expérimental était essentiellement variable. En clinique, il doit en être sans doute de même ; aussi pour qu'une médication *in situ* puisse être utilisée avec succès, si tant est même qu'on puisse l'appliquer correctement et d'une façon précise à la porte d'entrée, devrait-elle être utilisée très précocement dès le rapport infectant. Ce n'est d'ailleurs qu'un aspect de la question que nous notons au passage.

II. — Les aspects morphologiques du Tréponème dans les ganglions

Au cours des chapitres précédents, nous avons vu, à plusieurs reprises, que l'infectiosité des ganglions n'était pas, en utilisant les procédés usuels, strictement limitée à la découverte du tréponème, du moins dans sa morphologie classique. Seuls les passages en série sur les animaux réceptifs pouvaient fournir un test de valeur. En présence, d'une part, des résultats souvent négatifs des ponctions ganglionnaires chez l'homme, d'autre part, devant le contraste frappant qui existe entre la virulence des ganglions inguinaux ou poplités des lapins porteurs de syphilomes et l'absence de véritables spirochètes décelables par les méthodes habituelles, de nombreux auteurs se sont demandés si le virus syphilitique ne présentait que la seule forme spirillaire décrite par Shaudinn. On conçoit aisément toute l'importance de la question que les divers expérimen-

tateurs [70, 140, 286, 305, 307] ont cherché à résoudre en formulant des hypothèses dont aucune n'a pu être entièrement vérifiée jusqu'à ce jour.

1. — Formes atypiques de *Treponema pallidum*.

D'ailleurs, ce problème si capital, tant au point de vue microbiologique qu'au point de vue clinique, n'est pas de date récente. Dès le début, Shaudinn avait entrevu la possibilité de phase non spirochétienne analogue aux formes de résistance ou de dépression constatées chez certains protozoaires. D'autres auteurs (Krcystalowicz et Siedlecki, Mc. Donagh, Meirowski) poursuivirent ces recherches.

En 1906, Jacquet et Sézary [142] décrivirent un certain nombre de formes atypiques qu'ils avaient décelées dans les glandes surrénales d'un syphilitique secondaire mort d'hémorragie cérébrale. *Formes étirées, formes fragmentées, formes granuleuses, formes épaissies* et à *spires relâchées*, telles que celles retrouvées par Noguchi dans ses cultures, *formes annulaires*. Ils insistaient d'ailleurs sur l'évolution de certains aspects annulaires qui, en se rétractant, pourraient donner l'apparence de petites masses percées en leur centre d'une cavité minuscule et pouvant aboutir également à la forme granulaire. « En somme, concluaient-ils, tous les types de transition pourraient s'observer » (Sézary [271]). Tous ces aspects furent à leur suite également constatés par de nombreux auteurs (Jeanselme et Touraine [148], Levaditi et Roché [172]).

2. — Cycle évolutif de *Treponema pallidum*.

Un peu plus tard, Levaditi et ses collaborateurs [174, 175, 176, 180, 188, 189, 190, 200, 208, 210] reprirent l'étude de ce sujet. Ils trouvèrent à nouveau dans ces adénites virulentes ces formes atypiques dont nous venons de parler et décriront également des altérations morphologiques particulières que subirait le tréponème dans certaines conditions, se traduisant par un enroulement sur lui-même et offrant l'apparence de boucles ou de pelotes plus ou moins serrées et compactes. Celles-ci représenteraient une phase transitoire entre la forme typique et les corpuscules opaques ronds ou ovalaires d'où se détache un petit filament. Ils montrèrent alors que ces divers aspects devaient être considérés *comme des phases successives d'un processus involutif, aboutissant au stade ultime granulaire et presque ultramicroscopique du parasite*. Ayant pu suivre l'évolution d'un fragment de ganglion virulent passé sous la peau du scrotum d'un autre lapin, ils en arrivèrent à conclure que, *durant une première phase qu'ils appellent pré-spirochétienne*, pouvant durer de trente à quarante jours, il était impossible de pouvoir constater dans le greffon des parasites spiralés ni même des vestiges pouvant être rapprochés du type habituel. Ce stade persisterait jusqu'à ce que le fragment, envahi par des néoformations vasculaires, perde sa structure lymphoïde et se fixe aux tissus voisins.

Alors suivrait *la phase tréponémique*, caractérisée

par l'apparition presque explosive d'un très grand nombre de germes revêtant un aspect classique. A cette période, d'ailleurs, le tissu lymphoïde a presque totalement disparu, faisant place à un syphilome normalement constitué par des fibroblastes, des monocytes et des cellules géantes.

Bien plus [182, 210, 289], étudiant le comportement d'un greffon virulent inoculé sous le scrotum du lapin (milieu favorable) et sous la peau de la souris (milieu défavorable), ils purent constater des différences très notables dans la morphologie des parasites contenus dans ces greffons et la durée de la période d'incubation (*voir plus loin* « *Syphilis inapparente de la souris* »). « Très riches en formes tréponémiques disposées en boucles ou en pelotes, les « greffons-souris » ne déclenchent un syphilome chez les lapins tests qu'après 38 jours d'incubation, alors que les « greffons-lapin », infiniment plus pauvres en de telles formes, déterminent des lésions spécifiques spirochéliennes dès le quatrième jour. Ceci veut dire que si, par suite de conditions de vie défavorables, créées par le tissu sous-cutané de la souris, le tréponème subit des modifications involutives et entre dans la phase précédant l'état infra-visible, sa virulence pour le lapin se trouve, de ce fait, amoindrie. Il lui faudra plus de temps pour accomplir son cycle et se transformer en spirochètes que s'il a vécu, pendant la même période dans le milieu favorable que lui offre le scrotum du lapin » (Levaditi [210]).

En conséquence, ces formes granulaires, décrites précédemment, ne devraient pas être considérées comme des produits de dégénérescence selon l'interprétation de certains auteurs (Prowacek), mais comme une involution du parasite « se traduisant, morphologiquement, par une disposition en boucles plus ou moins compactes, ou en corpuscules légèrement ondulés, ou encore en granules et biologiquement par la faculté de résister aux agents défensifs de l'organisme, et même à certains médicaments administrés à des doses inefficaces » (Levaditi [187]).

Enfin, on pourrait assister à tous les stades intermédiaires entre le micro-organisme spiralé typique et les granulations argentophiles de dimensions réduites, que l'on rencontre surtout dans le cytoplasma de certains fibroblastes des syphilomes scrotaux. Ce sont ces granulations qui représentent le dernier stade, encore visible du virus : « Ultérieurement le germe cesse d'être accessible à nos moyens d'investigation, il devient invisible, ce qui explique pourquoi, malgré des efforts persévérants et la perfection des techniques, le chercheur le plus sagace ne peut le détecter dans des tissus éminemment virulents » (Levaditi [187]).

Toutefois, l'auteur a pu constater qu'il n'existait aucune différence nette, quel que soit le moyen physique ou chimique utilisé (radiations γ du radium, rayonnement total de la lampe à mercure, ou glycérine), dans le comportement de la forme végétative tréponémique du virus syphilitique, d'une part, ou son état infravisible, d'autre part [186, 203, 204].

Pour étayer cette hypothèse si séduisante, ces auteurs entreprirent toute une série de recherches et d'expériences qui les conduisirent à formuler les conclusions suivantes : « De nouvelles expériences, réalisées soit avec du névraxe virulent (quoique apparemment exempt de tréponèmes) de souris syphilitiques, soit avec des néoplasmes contenant du virus syphilitique pathogène pour le lapin, confirment la conception d'un cycle évolutif du virus de la syphilis, comportant une phase végétative tréponémique et une autre phase infravisible quoique parfaitement pathogène. La transformation du germe invisible en spirochètes s'effectue au contact et à la faveur des lésions inflammatoires vasculo-formatives banales, lesquelles réalisent des conditions nutritives favorables à une telle transformation. Les altérations tissulaires, dites syphilitiques, n'offrent rien de particulier. Elles ne se distinguent des processus similaires avirulents que par des modifications quantitatives intéressant les divers éléments cytologiques qui les composent. Seule la présence de *Treponema Pallidum* leur imprime un cachet étiologique spécifique » (Levaditi [210]).

Néanmoins, de très nombreuses critiques leur furent opposées.

3. — Critique de la théorie du cycle évolutif.

En effet, Hoffmann [141 A], Jahnel, Prigge, Rothermundt [146], Strempell [274 A] et enfin Bessemans et Van Hælst [20, 29, 291, 293, 296] s'élevè-

rent successivement contre cette conception bactériologique de Levaditi.

Pour Hoffmann et Jahnelt, ces granulations ne représenteraient pas les phases d'un cycle évolutif, mais bien au contraire seraient *le résultat d'une destruction des spirochètes*. Ce serait donc là des aspects dégénératifs parasitaires incapables de reproduire le virus spiralé. Et à l'appui de leur thèse, ils montrent que la filtration n'aboutit qu'à des résultats négatifs, alors que s'il s'agissait de formes vraiment ultramicroscopiques, celles-ci seraient constamment filtrables (Kolle et Albrecht). Quoiqu'ayant fait des constatations analogues, Levaditi et ses collaborateurs [187] répliquent à cela « qu'infravisibilité et filtrabilité ne vont pas toujours de pair » et que les exemples ne sont pas rares de germes infravisibles qui sont très difficilement filtrables. Enfin, Hoffmann et Jahnelt expliquent ce contraste entre l'infectiosité ganglionnaire et l'absence de spirochètes typiques, par le fait que ceux-ci seraient bien présents sous leur aspect classique mais en quantité si restreinte qu'ils échapperaient à nos investigations microscopiques.

C'est ce que le Professeur Bessemans, revenant sur ses premières conceptions [24], et Van Haelst, s'efforcèrent de démontrer durant ces dernières années. Tout en admettant que les ganglions syphilités du lapin renfermaient un élément pathogène qui leur était propre, caractérisé par une vitalité particulièrement prononcée et une plus grande résistance à la

diathermothérapie, le différenciant ainsi du parasite contenu dans les syphilomes testiculaires, ces derniers auteurs estiment que la recherche des tréponèmes à l'ultramicroscope dans ces adénites virulentes, à condition qu'elle soit suffisamment assidue et répétée, permettrait déjà de déceler dans bien des cas des germes présentant leur aspect habituel [17, 23, 28, 35, 47, 56, 58, 59, 292]. Mais grâce à une technique spéciale et des examens prolongés, ils auraient pu obtenir 100 % de résultats positifs. Ainsi, ils auraient pu remarquer que, sauf lésions généralisées, la teneur en spirochètes au niveau de ces ganglions satellites serait particulièrement élevée lorsque le syphilome se trouverait en pleine évolution et au maximum de sa croissance ; mais plus tard, le nombre en diminuerait notablement dès la régression du chancre scrotal. Par contre, les ganglions poplités pourraient devenir plus riches en virus, malgré la régression de l'accident primaire. Enfin les tréponèmes s'y trouveraient particulièrement nombreux en cas de généralisation manifeste [57, 292]. Van Hælst aurait, lui aussi, fait des constatations analogues en étudiant les adénopathies satellites de la manifestation génitale primaire chez le cobaye [294].

En second argument, Bessemans et ses collaborateurs montrent les résultats fournis par le passage de fragments ganglionnaires sous le scrotum d'autres animaux [28]. Pour des quantités tissulaires comparables, le potentiel infectieux spécifique de semblables greffons serait nettement inférieur à celui du

syphilome contemporain ; au même titre que, selon les protocoles relatés par Gastinel et Pulvéris, le pouvoir infectieux d'une émulsion varie selon le degré de dilution du broyat de syphilome injecté [117].

En effet, Van Hælst [296], reprenant ces expériences, vérifia qu'à l'examen microscopique la teneur en spirochètes des glandes lymphatiques était proportionnellement beaucoup plus faible que celles du tissu syphilomateux. D'autre part, pour un animal donné, le virus syphilitique ganglionnaire présente une vitalité plus grande que celle du tréponème syphilomateux [35, 47, 56, 58, 59] ; placé en émulsion homogène il conserve beaucoup plus longtemps sa mobilité et sa virulence que le même germe prélevé au niveau du chancre et traité de la même façon. Preuve pour ce dernier de la plus grande résistance de cette variété. Et l'auteur belge explique l'apparence contradictoire de ces examens microbiologiques, de même que des résultats différents du transfert de ces tissus, par le fait que le spirochète conserverait son pouvoir infectieux pendant son séjour dans les ganglions, tandis que dans le syphilome, il est altéré par les forces de défense de l'organisme et ses propriétés pathogènes se trouvent ainsi atténuées. Enfin Van Hælst n'aurait jamais pu déterminer de lésions en utilisant un tissu ne renfermant aucun agent visible [296].

Aussi, les expérimentateurs belges pensent qu'au niveau de ces adénites, il s'agirait seulement d'une dissémination très clairsemée de tréponèmes, pré-

sentant leur aspect classique tel que l'a décrit Shaudinn, mais de tréponèmes virulents et que rien dans l'état actuel de nos connaissances ne permet de prouver ni l'existence d'un cycle évolutif infravisible ni la conception pathogénique soutenue par Levaditi et ses collaborateurs.

A ces diverses objections, le Professeur Levaditi oppose les résultats obtenus par le transfert sous-cutané de greffon ganglionnaire de lapins syphilités « extrêmement pauvres en tréponèmes » à ceux de glandes lymphogènes de souris qui sont souvent riches en parasites spiralés. Et il montre alors que, contrairement à l'hypothèse de Bessemans, l'incubation dans l'un et l'autre cas est en somme identique et ne paraît donc pas influencée par la teneur tréponémique du système tissulaire examiné. « Il y a autre chose de plus que des spirochètes dans le système lymphogène, et ce ne peut être, logiquement parlant, qu'un élément invisible du virus syphilitique » (Levaditi [210]).

4. — Autres conceptions.

A la suite de tous ces travaux, d'autres auteurs sont venus apporter leur contribution à ces recherches. Citons tout d'abord P. Lépine [171] qui admet l'hypothèse de l'ultravirus et considère ce type comme le seul infectant et résistant. Le tréponème ne serait qu'un aspect saprophytique « rappel d'une forme ancestrale prise par le virus pullulant au sein des lésions ». Théorie qui, d'ailleurs, souleva de très

nombreuses critiques, notamment de la part de Levaditi qui se refusa à suivre toutes les déductions de son collaborateur [187].

Plus récemment, Nyka s'efforça d'étudier la morphologie du parasite *in vivo* et *in vitro* et d'en suivre les divers stades évolutifs grâce à une technique particulière [237, 238, 239, 240, 241]. Pour cet auteur, le germe spécifique, qui posséderait un tropisme particulier pour la cellule, arriverait dans les ganglions du lapin sous son aspect spiralé, puis pénétrerait dans les cellules lymphatiques et s'y transformerait alors en une forme non spirochétienne, mais filamenteuse, allongée, rectiligne, ou courbée. Toutes ces modifications s'effectueraient pendant un temps relativement court. La virulence des ganglions serait due à la présence intracellulaire du parasite sous cette morphologie difficilement décelable à cause de sa faible colorabilité.

L'agent étiologique de la syphilis comporterait donc deux aspects : la forme tréponémique et la forme filamenteuse, avec entre les deux toute la gamme de transition permettant de reconstituer les phases de la métamorphose. La transmission de la syphilis s'effectuerait le plus souvent par le spirochète, qui se transformerait dès l'infection réalisée ; et c'est à la forme filamenteuse que l'on devrait attribuer les troubles qui caractérisent la pathologie de la vérole. Les cellules lymphatiques présentent une particulière sensibilité à l'égard de ce germe. Ainsi ces adénites virulentes seraient donc riches de ces formes

filamenteuses intracellulaires, difficilement décelables, et non du type spirillaire, ce qui expliquerait ce contraste qui a frappé tous les expérimentateurs [241].

Enfin, nous citerons encore les récents travaux effectués par Manouelian [217-218]. Celui-ci montre qu'à côté du tréponème classique, il existerait un aspect atypique qui jouerait un grand rôle au point de vue bactériologique : c'est le *granule à filament* qu'il appelle le *spirochétogène*. Il serait à la fois le « germe » du parasite et sa forme de résistance. On le mettrait plus facilement en évidence dans les lésions anciennes là où le virus sous sa morphologie habituelle fait presque défaut. A ces apparences différentes correspondraient donc des stades pathologiques également différents. Mais cette conception est loin d'être admise par tout le monde et même certains faits sont fortement controversés.

5. — Etat actuel du problème.

Malgré toutes les nombreuses recherches effectuées en vue d'élucider ce curieux problème, il faut constater que depuis Shaudinn, aucune conclusion vraiment décisive n'a pu être apportée. Toutes les théories, aussi séduisantes soient-elles pour expliquer certains points, n'en sont pas moins restées à l'état encore hypothétique. Il est d'ailleurs difficile de préciser à l'heure actuelle la valeur de ces formes aberrantes de *Treponema pallidum* qui rappellent les morphologies décrites pour la première

fois par Jacquet et Sézary [142]. On pourrait se demander avec le Professeur Agrégé Gastinel, si des phénomènes physico-chimiques intra-cellulaires n'agiraient pas sur l'aspect du parasite en dehors de toute conception évolutive.

Mais en ne considérant que les faits bien établis, nous avons vu, que l'on soit uniciste ou dualiste, l'extrême difficulté que l'on rencontre à déceler le spirochète dans ces adénites satellites du syphilome du lapin [70, 71, 286]. Certes, ainsi que le remarque Levaditi, l'espèce animale n'est pas sans jouer un certain rôle et comme nous le verrons, les constatations sont très variables selon le sujet d'expérimentation choisi. Néanmoins, avec Eberson et Engmann [99 A] nous avons tout lieu de penser que des faits analogues doivent se produire chez l'homme. Ainsi s'expliqueraient peut-être les résultats divergents fournis par les statistiques sur les ponctions ganglionnaires à la période primaire selon les divers cliniciens.

Par contre, il ne nous semble pas que l'on puisse donner une interprétation semblable aux très nombreux échecs que donnent les ponctions ganglionnaires à la période secondaire. En effet, tous les auteurs s'accordent pour constater que dès cette phase, même à la fin de la période primaire, les statistiques les plus optimistes ne donnent pas plus de 30 % de cas positifs. D'autre part, n'est-il pas frappant de constater que les quelques inoculations de ces ganglions, prélevés à la période secondaire et passés

aux animaux réceptifs, n'ont donné que rarement des succès [cf. Bessemans, 51]. Ces faits sembleraient donc montrer que *l'infectiosité de ces adénites diminuerait au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la période primaire*. D'ailleurs, doit-on encore tenir compte du rapport anatomique entre le système lymphatique et le lieu de l'accident initial. En effet, Bessemans et Van Hælst n'ont-ils pas trouvé, avec leur technique particulière, des adénites poplitées s'enrichir en quelque sorte de tréponèmes alors que le ganglion satellite inguinal s'en appauvrissait et cela parallèlement à la régression du syphilome scrotal [57, 292] ?

En fait, on se trouve en présence d'un sujet microbiologique extrêmement complexe qui, avec les seules méthodes et techniques que nous connaissons actuellement, ne peut être définitivement mis au point. Le problème demeure, mais néanmoins là encore l'expérimentation vient confirmer les résultats obtenus en clinique, et malheureusement nous montrer combien nos moyens d'investigations sont encore insuffisants pour interpréter des questions si délicates à résoudre.

III. — Système lymphatique et syphilis inapparente

La syphilis inapparente ou asymptomatique est une des plus belles découvertes que l'étude de la syphilis expérimentale ait pu faire durant ces derniè-

res années. Sans doute, cette notion d'infection sans manifestation clinique est de date plus ancienne. En effet, ce fut en 1919 que Ch. Nicolle et Lebailly [236] employèrent pour la première fois ce terme, mais à propos du typhus exanthématique du cobaye, et en donnèrent la définition suivante : « C'est une septicémie qui a son incubation, son évolution, sa guérison, et qui laisse après, une immunité plus ou moins durable. Elle se distingue de l'infection du type ordinaire par l'absence de symptômes cliniques, mais elle s'y rattache par toutes les formes de gravité intermédiaire et elle n'en est que le type le plus réduit ».

Sept ans plus tard, en 1926, Kolle, Evers et Schlossberger [155, 157] introduisirent cette conception dans la syphilis expérimentale. Et ils décrivirent sous cette appellation les cas où, aucune lésion ne s'étant produite au siège d'entrée du virus, l'animal est néanmoins infecté comme le prouve le passage des ganglions à un animal neuf. Mais certains auteurs, dont Matsumoto [222], reprochèrent à cette définition de ne pas suffisamment tenir compte de la possibilité de lésions tardives généralisées telles que kératite, orchite, etc... Cette remarque, fort juste en elle-même, ne peut avoir de valeur qu'en considération de certaines souches susceptibles de provoquer de telles manifestations, lorsque, bien entendu, on emploie une race animale appropriée.

Nous ne considérerons ici que les cas où le sujet en expérience ne présente à aucun moment des si-

gnes susceptibles de déceler cliniquement l'infection dont il est porteur. La syphilis asymptomatique est une affection qui a une évolution propre, dont peuvent témoigner et la virulence des ganglions et le cycle des réactions humorales et l'acquisition possible, sinon fréquente, de l'immunité et sa disparition sous l'effet du traitement. Telle est au moins la définition que donnent Gastinel et Pulvéris [110, 111].

Nous n'avons pas ici l'intention de venir faire une description de la syphilis inapparente, ce qui sortirait de notre sujet. Nous nous efforcerons seulement de montrer l'importance de l'atteinte du système lymphatique dans cette curieuse affection et le gros intérêt de son étude au point de vue diagnostic. Aussi n'envisagerons-nous que ce côté du problème et successivement chez les divers animaux de laboratoire.

A. — Le système lymphatique dans la syphilis inapparente du lapin.

Ainsi que nous le notions plus haut, c'est chez le lapin que Kolle et Evers découvrirent pour la première fois l'existence d'une forme inapparente de la syphilis. En effet, rappelons-le rapidement ici, ces auteurs avaient remarqué qu'un certain nombre de ces rongeurs (10 % environ) ne donnaient aucune réponse visible à l'insertion d'un matériel virulent. En poursuivant leurs investigations, ils se demandèrent si ces animaux, malgré l'absence de symptômes, ne se trouvaient pas infectés. C'est donc au ni-

veau des ganglions qu'ils cherchèrent à mettre le germe en évidence. Après prélèvement, ils inoculèrent de tels fragments sous le scrotum de lapins neufs et arrivèrent ainsi à déterminer l'éclosion d'un chancre typique. Toutefois, dans certains cas, la première insertion n'ayant pas donné de réponse, il fallut exécuter un passage en second ou même en série pour arriver à extérioriser cette affection muette. C'est grâce à cette méthode, qu'ils purent prouver la réalité de formes asymptomatiques au cours de la syphilis expérimentale. Peu après la publication de leurs travaux, de nombreux auteurs (Eberson, Worms, Mulzer, Reiter, Brown et Pearce, etc...) vinrent confirmer ces observations. Ceux-ci montrèrent qu'en réalité ces cas seraient encore beaucoup plus fréquents qu'on ne l'aurait soupçonné tout d'abord, et que presque tous les lapins inoculés seraient en fait infectés. Bientôt, grâce à ces multiples recherches, on put arriver à préciser les modalités qui règlent la survenue de ce type si particulier au point de vue pathologique.

Avant d'énumérer les diverses voies d'inoculation et les conditions favorisant le développement d'une syphilis asymptomatique, nous insisterons encore sur les tests que nous possédons actuellement pour établir le diagnostic de cette forme inapparente. Sans doute, l'étude des réactions humérales, notamment celle de Meinicke, peut venir donner un témoignage en faveur d'une infection muette [33, 74]. Mais celles-ci se trouvent parfois en défaut, au moins lors

des premières recherches. En effet sa positivité ne survient dans certains cas qu'assez tardivement ; aussi faut-il se garder d'une conclusion hâtive et pratiquer comme l'ont fait le Professeur agrégé Gastinel, Pulvéris et Gallerand, les réactions en série [112].

Le passage des ganglions est le critérium de certitude permettant d'affirmer l'état de syphilis inapparente de l'animal inoculé. Encore doit-on tenir compte non seulement de l'inégale répartition du virus en tous les points de l'organisme, mais aussi du fait que nous ne pouvons connaître d'une manière précise la durée de virulence du système lymphatique chez l'animal. Enfin il serait de règle, en présence des passages ganglionnaires négatifs, de faire à nouveau des transferts de seconde série, en vue de déceler une infection asymptomatique. Toutes ces réserves nous montrent donc les causes d'erreur que l'on est susceptible de rencontrer en syphilis expérimentale surtout lorsque celle-ci ne s'extériorise pas.

— MODALITÉS DE SURVENUE DE LA SYPHILIS INAPPA-
RENTE :

L'inoculation sous-scrotaie n'est peut-être pas la voie qui permet d'obtenir le plus aisément un tel type d'infection. Sans doute, comme l'ont montré Prigge et Rothermundth [247], cette technique peut provoquer une infection asymptomatique en pratiquant l'excision des testicules quelques heures (4 heures dans leur expérience) après l'apport d'un greff-

fon sous-scrotal. Les auteurs purent constater alors une infection ganglionnaire au 190^e jour.

En utilisant ce même lieu d'inoculation, Kolle et Evers [155] obtinrent par une technique assez curieuse l'apparition d'une forme asymptomatique. Après avoir injecté du bismuth dans l'oreille d'un lapin, ils l'inoculèrent ensuite avec un matériel virulent sans déterminer aucune manifestation. Mais le passage des ganglions de cet animal les montrèrent virulents. Puis après avoir excisé le dépôt bismuthique, ils assistèrent à la survenue d'un chancre.

Par ailleurs il est facile d'obtenir la syphilis inapparente par des voies les plus variées. Nous en dirons rapidement quelques mots.

Le Professeur Gastinel et son collaborateur Pulvéris [109] ont montré « que la capsule surrénale se trouvait à l'égard du tréponème dans les mêmes conditions que le névraxe du lapin ». L'introduction de matériel virulent dans ces organes ne provoque *in situ* aucune lésion histologique et le spirochète y disparaît très rapidement. Malgré cela l'infection du lapin est prouvée, en dehors des accidents de métastase qui peuvent se produire, par les passages ganglionnaires de ces animaux, en cas de forme muette, montrant ainsi la généralisation du parasite en dépit de manifestations locales.

La voie endo-veineuse peut aussi provoquer une syphilis inapparente, mais le plus souvent lorsqu'on utilise une souche ne donnant habituellement que des manifestations localisées. D'ailleurs dans ces cas la virulence des ganglions s'accompagne d'une réaction de Meinicke positive. Lorsqu'on utilise un matériel déterminant des lésions généralisées, on obtient moins souvent un tel type d'infection. Uhlenhuth et Grossmann, Kolle, Evers et Ebersson, Matsumoto, etc.) [87].

Citons encore la voie oculaire (expérience de Grigoriew) et la voie rénale (Friedmann), peu étudiée.

Quant à la voie cutanéomuqueuse, elle n'est peut-être pas la moins intéressante. En effet, de nombreux auteurs (Kolle, Uhlenhuth et Grossmann, Kolle et Ebersson) ont montré la possibilité d'obtenir des formes inapparentes en injectant du virus sous la peau. Mais surtout Uhlenhuth, Grossmann et Mulzer montrèrent qu'en déposant, sans scarifier, des produits syphilitiques sur une muqueuse vaginale de lapine, on pourrait assez facilement obtenir une généralisation infectieuse sans aucune manifestation apparente, et prouvée par le transfert des ganglions. Brown et Pearce, Bessemans [55], firent des constatations semblables en utilisant la muqueuse conjonctivale. On conçoit tout de suite l'extrême importance de semblables observations pour la pathologie humaine.

Cette énumération nous montre les multiples voies que l'on peut utiliser pour provoquer une syphilis asymptomatique. Mais ce n'est pas là le seul facteur déterminant.

Le Professeur agrégé Gastinel a bien insisté sur l'importance que présente la richesse en virus du matériel infectant [117]. Il a montré qu'au fur et à mesure que l'on employait une souche plus diluée, plus pauvre en germes, le temps d'incubation se prolongeait (constatation analogue faite déjà par le Professeur Bessemans et Van Hælst) [28] et ce, jusqu'à une certaine limite où il devenait impossible de déterminer un accident quelconque. Cependant l'animal n'en est pas moins atteint de syphilis muette. Il existerait donc un « seuil de virulence au-dessous duquel l'animal ne pourrait plus être infecté que d'une façon inapparente » [115]. Il ne faut

pas non plus oublier comme facteur de syphilis asymptomatique, le rôle joué par la qualité de la souche. Notre Maître Gastinel a notamment étudié la variabilité des résultats obtenus lorsqu'on inoculait un animal avec un virus adapté ou non à cette race [115]. D'ailleurs, les causes influençantes sur les qualités du matériel sont très nombreuses et loin d'être toutes connues. Ainsi on conçoit facilement l'importance de tous ces phénomènes dans l'interprétation des faits en pathologie humaine et toutes les déductions pratiques qui peuvent en découler.

B. — Le système lymphatique dans la syphilis inapparente de la souris.

Contrairement au lapin qui est actuellement l'animal de choix pour l'étude de la syphilis expérimentale, la souris fut longtemps considérée comme inapte pour ces recherches. Malgré les observations de Piorkowski en 1904, aucun succès précis n'était venu vraiment faire sa preuve. Aussi n'est-ce qu'en 1927 que Schlossberger [265, 266] et Kolle [159] montrèrent pour la première fois que la souris blanche était bien sensible à l'infection syphilitique, mais celle-ci ne s'extériorisait en aucune manière. Aussi est-il nécessaire pour la mettre en évidence, d'effectuer des passages en série des divers tissus principalement des ganglions et du cerveau, à un animal réceptif comme le lapin.

A la suite de la description des expérimentateurs allemands, de très nombreux auteurs [145, 213, 222] vinrent confirmer ces travaux, et montrèrent que quelle que voie que l'on utilise, quelle que soit la vi-

rulence de la souche, la syphilis expérimentale de la souris revêt toujours cette forme asymptomatique. Karremberg [148 A] qui a étudié près de 700 animaux, n'a jamais pu observer de lésion apparente.

Le Professeur Agrégé Gastinel et son collaborateur Pulvenis n'ont jamais pu constater d'accidents visibles chez les souris infectées [115].

Seuls Bessemans et de Potter en 1930 [16, 18, 42] purent déterminer un syphilome ano-scrotal chez une souris inoculée par voie intra-veineuse avec un matériel prélevé au lapin. L'incubation dura trois mois, puis la lésion formée s'ulcéra, revêtant l'aspect typique d'un chancre riche en spirochètes et servit même à plusieurs passages à d'autres muridés. Un de ces fragments, inséré dans le testicule d'un lapin, aurait déterminé l'apparition d'un syphilome typique. Il serait donc possible, selon ces auteurs, d'observer chez ces animaux des manifestations ayant les caractères d'un chancre, avec très nombreux tréponèmes.

Cette observation serait à rapprocher de celles de Schereschewski [264] qui, en 1929, obtint une ulcération riche en parasites chez 4 souris sur 7 et ce en utilisant une culture de spirochètes sur sérum semi-coagulé et âgée de 10 jours. La syphilis de la souris rentrerait donc pour ces auteurs dans le cadre de nos connaissances sur la syphilis expérimentale.

A la vérité Bessemans et de Potter n'ont pu renouveler leur constatation première et en bref on peut

conclure d'après la documentation générale, que le type de la syphilis murine est bien une infection inapparente.

Mais tel n'est point là l'unique intérêt de l'étude de la vérole chez cette race de rongeurs, étude qui d'ailleurs vient d'être reprise dans la thèse toute récente de A. Vaisman [289]. Elle permet d'aborder avec des documents très suggestifs le problème bactériologique de la morphologie du parasite et l'éventualité d'un cycle évolutif.

En effet, si l'infectiosité des divers tissus est relativement aisée à prouver par les passages en série, ainsi que nous venons de le voir, par contre la recherche de *Treponema pallidum* dans ces organes donne des résultats extrêmement variables. Tout d'abord pour Levaditi, Mezger et Schoen [179], le greffon syphilomateux inséré sous la peau du dos de la souris ne présenterait des formes spiralées du parasite que jusqu'au 30^e jour. Plus tard il serait impossible de déceler le germe par les seuls examens microscopiques, celui-ci étant passé au stade d'infra-visibilité, du moins jusqu'au 95^e jour, date à laquelle le greffon tend à se résorber à peu près complètement. Or on sait par les expériences nombreuses de Levaditi, Lépine et Shoen [175] que de tels fragments exempts de parasites à l'imprégnation argentine sont néanmoins virulents par transfert sous-scrotal.

Dans les ganglions lymphatiques, et contrairement aux faits observés chez les lapins, malgré l'échec de

certaines expérimentateurs (Li-Yuan-Po [213], Karenberg [148 A]), de nombreux auteurs (Jahnel et Prigge [145], Levaditi et Schoen [177, 201], Van Hælst [291], Kato [149]), purent vérifier la présence de *Treponema pallidum* dans environ 50 % des cas. On pourrait ainsi le déceler jusque vers le 95^e jour, même jusqu'au 425^e jour (pour J. Van Hælst [291]). Mais Levaditi et Schoen [177, 209] ont montré que les ganglions lymphatiques de la souris, virulents dès la 24^e heure, ou mieux dès la 12^e heure pour Li-Yuan-Po [213], après inoculation intra-testiculaire, ne contient des spirochètes visibles qu'à partir du 13^e jour et au plus tôt vers le 8^e jour. Notons encore que les tréponèmes ne sembleraient pas disséminés également dans tout le tissu lymphogène. Ils apparaîtraient, après imprégnation argentique selon la méthode de Diéterlé, comme groupés autour des vaisseaux et surtout dans la région sous-capsulaire du tissu ganglionnaire. Enfin pour Levaditi, Mezger et Schoen il serait possible de constater, au niveau de ces adénites, une prolifération mitotique très spéciale [179].

Dans la rate on a trouvé de même des formes typiques de spirochètes, mais seulement tardivement vers le 36^e jour et cela malgré la constance de l'infectiosité précoce de cet organe, prouvée par les transferts à d'autres animaux [289, 213]. On put découvrir également le tréponème dans les ovaires [191, 194, 202]. Quant au névraxe des souris ainsi syphilisées, s'il se montre toujours virulent au passage

en série, il est important de remarquer que la plupart des auteurs (Levaditi, Vaismann et Schoen [188], Marie et Stroesco [220]) n'arrivèrent jamais à y déceler des formes spirochéliennes, même en utilisant une technique perfectionnée, ce qui paraît être un nouvel argument en faveur du cycle évolutif du parasite. Sculs Bessemans et Van Hælst en auraient découverts [291].

D'autre part, cette atteinte du cerveau par le germe spécifique surviendrait plus tardivement que pour les autres viscères (104^e jour). Malgré l'infectiosité des divers organes chez les souris ainsi syphilisées, Karrenberg ne put déceler en général dans ces tissus des lésions histo-pathologiques vraiment caractéristiques. Il nous paraît curieux de noter aussi, en opposition aux constatations faites sur le système lymphatique, que l'on n'a jamais pu mettre en évidence le tréponème dans le sang circulant, preuve que la dissémination du parasite ne semble pas être imputable à ce milieu [184].

Quant aux réactions sérologiques, pour Kolmer et Kast, elles seraient dépourvues de valeur, vu l'extrême latence de l'infection [164].

Enfin il semble que les souris peuvent conserver des spirochètes pendant de longs mois (16 mois 1/2 pour Kolle et Schlossberger [159]. Toutefois, constatons que les passages successifs sur cette même espèce animale feraient perdre rapidement au matériel son pouvoir infectant. Et c'est ainsi que Levaditi montra que les transferts de souris à souris, du

moins en utilisant les souches habituelles, ne peuvent être continués indéfiniment (3^e passage pour cet auteur) [185, 210].

De toute façon, ce qui caractérise la syphilis des muridés, c'est la généralisation si rapide du virus, qui s'effectuerait principalement par la voie lymphatique et cela sans déterminer aucune altération pathologique.

C. — Le système lymphatique dans la syphilis asymptomatique du cobaye.

Depuis les premières observations rapportées par Bertarelli en 1907, nombreux furent ceux qui, avec des succès variables, cherchèrent à infecter le cobaye avec *Treponema pallidum* et à obtenir l'adaptation du parasite. Mais là encore c'est Kolle et Evers [156] qui, en 1926, montrèrent qu'à côté de nodules chancreux avec présence de germes, que l'on pouvait déterminer chez ces animaux, il en était un assez grand nombre qui, en dépit de toute manifestation visible, n'en était pas moins contaminé comme le prouvait le passage des ganglions à un animal réceptif. Ainsi, ces auteurs avaient découvert la syphilis asymptomatique chez les cobayes. A leur suite, Dold et Worms [92], en utilisant également la souche Nichols, ne réussirent pas à déterminer de lésions visibles, mais réalisèrent par contre une maladie inapparente.

Citons encore les expériences de Tani, Kakishita et Saito [276] qui, de même que celles rapportées

par Matsumoto [222], mettent en lumière toutes les difficultés que l'on éprouve à infecter ces rongeurs.

Au Centre de Syphiligraphie de la Faculté, nous n'avons pu en dépit d'une étroite surveillance, malgré toutes nos tentatives, constater de lésion.

Récemment ces recherches furent reprises par Van Hælst [294] ; celui-ci montra en effet que, tout paradoxaux que puissent apparaître ces résultats, des greffons ganglionnaires inoculés dans le testicule de ces animaux, étaient plus aptes à déterminer des syphilomes qu'en utilisant des fragments de chancres, greffés de la même manière. Il réussit à déterminer des manifestations avec une assez grande fréquence, montrant ainsi que la syphilis du cobaye peut revêtir deux aspects différents : l'un à lésions évidentes, l'autre de type asymptomatique.

En cas d'injection intra-testiculaire, l'auteur constata à chaque fois une atrophie du testicule et des adhérences de ce dernier avec la vaginale. Mais aucun signe extérieur n'accompagnait en somme l'apparition des adénopathies qui seraient le témoin constant de l'infection. En général celle-ci se trouverait strictement localisée au côté inoculé, rarement bilatéral (une fois sur cinq).

Faisant abstraction de phénomènes réactionnels non spécifiques, la région inguinale présente des nodosités qui augmentent progressivement, sans provoquer de périadénite, et offre une consistance particulièrement ferme à la palpation, sans aucune tendance à la suppuration. Au milieu de cette chaîne

lymphatique, l'un d'eux prédomine nettement, à tel point qu'il a, à peu près, triplé de volume et quadruplé son poids. Si on en procédait l'ablation, on pourrait constater ultérieurement l'apparition d'un autre ganglion prédominant sur les autres. La durée moyenne de l'adénopathie est de 5 semaines environ.

Van Hælst compléta ces travaux en cherchant à préciser la richesse en virus de ces adénites suivant différentes périodes. Il aurait alors constaté que l'abondance des spirochètes croît pendant un premier stade, puis régresserait bientôt. De même, rappelons-le, au cours de la syphilis symptomatique, la teneur en germes suivrait parallèlement l'évolution générale du syphilome.

Par la méthode de Diéterlé, l'auteur put voir, à côté de formes typiques dispersées entre les éléments lymphoïdes, parfois groupées en particulier au voisinage de l'endothélium des capillaires, de grosses cellules à noyaux diffus chargées de petits corpuscules fortement argentophiles qui rappelleraient les aspects décrits par Levaditi.

Ainsi donc d'après ces travaux, il résulterait qu'il existe chez le cobaye syphilitisé par voie génitale, et ne présentant aucune lésion spécifique extérieure, une adénopathie satellite du point d'inoculation, témoin de l'envahissement du ganglion par le trépô-nème causal, et réserve faite des phénomènes de réaction banale ou d'infection secondaire.

*
* *

Lapins, souris, cobayes n'ont pas le privilège de

la maladie inapparente qui a pu être mise également en évidence par Worms chez le singe. Il s'agit donc là d'un aspect biologique de la syphilis, aspect dont nous connaissons mal sans doute encore toutes les conditions de survenue et dont il est certainement logique de chercher des analogies en pathologie humaine.

A cet égard le Professeur Gastinel [119] a essayé de préciser le rôle des contaminations minimales, et de rechercher les arguments qui pourraient faire soupçonner l'existence d'un semblable type de syphilis en clinique. Nous ne saurions aborder ce sujet ici.

COMPORTEMENT DU TISSU LYMPHATIQUE VIS-A-VIS DE
Treponema pallidum INOCULÉ A DISTANCE PAR VOIE
SOUS-CUTANÉE OU INTRA-TESTICULAIRE.

Il est une autre question qui nous intéresse plus particulièrement. En effet, nous venons de décrire successivement les diverses modalités qui peuvent s'observer au niveau du système lymphatique, soit au cours de la syphilis asymptomatique, soit au cours de la syphilis avec manifestation locale. Or nous avons pu constater qu'en dépit de lésions macroscopiques ou même microscopiques décelables, le seul test que nous possédions sur l'infection de l'animal, était de vérifier l'état de virulence des ganglions et ce par le passage en série aux animaux réceptifs.

On peut dès lors et *a priori* se demander, si dans ces glandes lymphogènes, le tréponème trouve un

terrain propice à son développement, s'il peut y végéter, ou bien s'il n'est en quelque sorte que transité par les voies lymphatiques à partir du point d'inoculation, et présent seulement à l'« état passif » au niveau du ganglion, ce milieu étant réfractaire à sa multiplication. C'est là le problème que Van Hælst s'est posé à la suite de ses travaux sur la syphilis expérimentale du cobaye [294]. Pour l'auteur belge, la dernière solution lui paraît être la plus plausible. Et à l'appui de cette hypothèse, il apporte les constatations suivantes. Grâce à une technique spéciale d'homogénéisation, il aurait maintes fois observé, ainsi que nous l'avons rapporté précédemment, que la richesse en spirochètes au niveau de l'adénite augmenterait au fur et à mesure de l'accroissement du syphilome. Au contraire, parallèlement à son involution, la quantité de virus diminuerait très notablement avec l'accident local. Mais en cas de syphilis asymptomatique, il paraîtrait difficile de donner une semblable interprétation de la virulence ganglionnaire. Toutefois il aurait remarqué qu'en l'absence de lésions anatomo-pathologiques visibles macroscopiquement, on pouvait déceler, au point de l'injection intra-testiculaire, de nombreux germes. La multiplication du parasite dans un tissu ne déterminerait donc pas nécessairement des altérations manifestes. Et de cette constatation, Van Hælst déduit que « la richesse tréponémique de tissus apparemment normaux suffit à expliquer par un apport à partir de ces derniers, l'origine des rares

spirochètes relevés au niveau des ganglions correspondants ». Ainsi l'adénopathie virulente au cours de la syphilis avec chancre ou sans lésion primaire ne serait due qu'au passage de spirochètes partis du point d'inoculation à travers les voies lymphatiques. Celles-ci ne constitueraient donc pas un milieu propice au développement de *Treponema pallidum* inoculé dans de telles conditions.

Tel ne serait pas l'avis du Professeur Levaditi [209, 210] ; ayant étudié le mécanisme qui préside à la dispersion du parasite dans les ganglions tributaires du lieu d'insertion d'un greffon chez les souris, cet auteur estime, que la présence du parasite dans le système lymphatique de ces animaux inoculés par voie sous-cutanée « n'est pas le résultat d'un entraînement passif de cadavres spirochètiens par le courant lymphatique mais traduit au contraire un développement actif *in situ* de la forme végétative du virus ». Et à l'appui de cette thèse, il rapporte les résultats de ses expériences lorsqu'il inocula sous la peau du dos de souris des fragments dont le germe aurait été tué préalablement par un chauffage à 60° ou 70° pendant 30 minutes à 1 heure. Il n'aurait pu dans ces cas constater l'apparition de *spirochètes argentophiles* dans les ganglions périphériques ; le tréponème ainsi tué se comporterait d'ailleurs différemment des grains de carmin ou de noir animal insérés de la même manière.

Nos recherches personnelles ne nous permettent

pas d'apporter une contribution affirmative ou non sur ce sujet. Toutefois, dans nos différentes investigations, à cet égard, nous n'avons pu, par les méthodes d'imprégnation argentique de Diéterlé, ou par l'examen ultramicroscopique, déceler des parasites au moins de morphologie évidente. Mais n'ayant pas effectué l'homogénéisation recommandée par l'auteur belge, nous ne pouvons comparer avec justesse nos résultats aux siens. Par contre, nous avons effectué toute une série d'expériences dans le but d'étudier le comportement des ganglions lymphatiques lorsqu'on les inocule directement avec *Treponema pallidum*. C'est là un chapitre que nous allons maintenant aborder.

IV. — Système lymphatique après apport direct du virus

Nous avons vu jusqu'ici les divers problèmes tant pratiques que bactériologiques et physio-pathologiques soulevés par l'étude du système lymphatique dans la syphilis humaine et expérimentale, ainsi que les interprétations variées fournies par les nombreux auteurs.

Mais, en fait, il nous a semblé que le point primordial était d'étudier le comportement du tissu lymphatique lorsqu'on y introduisait directement un matériel riche en spirochètes. Nous avons pensé ainsi pouvoir mieux nous rendre compte de la valeur du ganglion comme terrain favorable ou non à la mul-

tification de *Treponema pallidum*, et cela, en réduisant au minimum l'action de phénomènes intermédiaires.

En décembre 1933, le Professeur agrégé Gastinel et son collaborateur Pulvenis [113] ont publié le résultat de leurs premières recherches sur l'inoculation de matériel syphilitique dans les ganglions de lapins. Ces travaux furent menés parallèlement à ceux de Levaditi et de ses élèves qui publièrent à la même époque leurs résultats [195]. Les constatations étaient d'ailleurs du même ordre de part et d'autre. Nous avons depuis lors [120] élargi et repris l'expérimentation première avec la collaboration précieuse de J. Delarue au point de vue anatomo-pathologique.

Dans cet ensemble d'expériences nous avons étudié le système lymphatique périphérique et profond de l'animal neuf (cobaye et lapin), et entrepris des investigations analogues chez le lapin déjà infecté par les voies habituelles. Ainsi avons-nous cru pouvoir fournir une documentation plus complète, en nous plaçant dans des conditions différentes au point de vue expérimental.

A. — Inoculation directe dans les ganglions de lapins neufs.

Nous avons commencé ces travaux en prenant comme terrain d'études les ganglions périphériques (poplités ou inguinaux) de 18 lapins neufs. L'inoculation fut effectuée au moyen d'une émulsion viru-

lente de spirochètes (broyat de syphilomes). Les animaux restèrent alors en observation : 10 d'entre eux du 5^e au 55^e jour, 8 autres du 50^e au 265^e jour. Puis on procéda à l'ablation des ganglions infectés d'une part en vue de l'étude anatomo-pathologique microscopique, d'autre part pour effectuer des passages à des sujets neufs.

Nous rapportons ici quelques protocoles à titre d'exemples :

1° RÉSULTATS FOURNIS PAR L'INOCULATION DES GANGLIONS PÉRIPHÉRIQUES

1. *Lapin 34* : Le ganglion poplité droit est inoculé le 4 novembre 1933 avec une émulsion riche en tréponèmes. Au 42^e jour celui-ci est prélevé pour l'examen histo-bactériologique et passage.

A l'examen microscopique on ne note qu'une légère réaction inflammatoire subaiguë avec minime prolifération du réticulum sans aucun caractère particulier.

L'imprégnation argentique (technique habituelle et non celle de Diéterlé qui a été utilisée dans les expériences ultérieures) ne permet de déceler aucun spirochète.

Le passage du ganglion est effectué sous le scrotum droit des lapins 40 et 41 qui ne présentèrent rien. Leur ganglion inguinal, prélevé au 32^e jour, est inoculé respectivement sous le testicule des lapins D6 et D4 sans provoquer aucune lésion. Les animaux sont demeurés en observation quatre mois.

Enfin les lapins 34, 41, 40 et D6 réinoculés ultérieurement par voie sous-scrotale, offrirent un syphilome typique.

2. — *Lapin 33*. — Inoculation faite le 4 novembre 1933 dans le ganglion poplité droit, lequel est ensuite prélevé au 28^e jour.

Examen histologique : aucune lésion caractéristique.

Examen microbiologique par imprégnation argentique : pas de tréponèmes.

Passage du ganglion sous le scrotum des lapins 54 et 55 (2 décembre 1933) :

Lapin 54 : meurt sans rien présenter, 27 jours après.

Lapin 55 : aucune évolution des greffes au 48^e jour (20 janvier 1934). Le ganglion poplité de ce lapin 55 est enlevé et inoculé sous le scrotum d'un sujet neuf (D3) sans aucun résultat (Animal observé trois mois).

Lapin 33 a été réinoculé avec succès le 13 février 1934 ainsi que le lapin 55.

3. — *Lapin 38* : Le 11 décembre 1933, inoculation dans le ganglion poplité droit. Prélèvement au 12^e jour, et passage sous-scrotal aux lapins 42 et 43 sans aucun résultat. Au 28^e et 55^e jour le transfert des ganglions poplités de chacun de ces deux animaux à des sujets neufs D5 et D19 demeure sans succès. Enfin réinoculation positive des lapins 38, 42, 43 (lapins de premier passage), D5 et D19 (lapins de deuxième passage).

En présence de ces résultats, dont nous venons de citer seulement quelques exemples, on peut arriver aux conclusions suivantes :

Nous n'avons jamais constaté de manifestations locales ganglionnaires, tout au moins pendant la période de nos observations. Mise à part la possibilité de formes anormales ou filamenteuses que, d'ailleurs, nous avons remarquées sur quelques coupes, en aucun cas, ni les imprégnations argentiques, ni les examens à l'ultra-microscope ne nous ont permis de déceler des formes tréponémiques de morphologie normale. Aucun nodule lymphatique ainsi inoculé et passé sous le scrotum de sujets neufs n'ont déter-

miné de lésions *in situ*. Pour dépister alors une syphilis inapparente nous avons procédé à un second transfert à d'autres animaux. Ils ne présentèrent également aucun accident. Tout ceci venant bien prouver la non-virulence des ganglions ainsi inoculés. Ajoutons même, que ces lapins du premier et du deuxième passages, réinoculés avec des spirochètes, ont pu présenter des accidents typiques confirmant une fois de plus les protocoles précédemment relatés.

Enfin, nous avons pratiqué systématiquement chez tous ces animaux des réactions de Meinicke : celles-ci nous donnèrent toujours des résultats négatifs, prouvant encore la non-végétabilité du parasite et l'absence de généralisation dans ces cas.

2° RÉSULTATS FOURNIS PAR LES INOCULATIONS DE GANGLIONS PROFONDS

Dans une autre série de recherches, utilisant la méthode pratiquée par Reilly [253] dans ses expériences sur la Fièvre typhoïde expérimentale, nous avons injecté directement un broyat de syphilome dans le ganglion mésentérique rétro-cæcal de six lapins.

Cette technique, en effet, présente le gros avantage de pouvoir retrouver plus aisément le ganglion, mieux isolé des tissus environnants que n'est celui de la région poplitée ou inguinale souvent caché au milieu de la graisse.

Le nodule lymphatique ainsi inoculé fut prélevé entre le 3^e et le 18^e jour. Une partie fut gardée pour

l'examen histologique, l'autre passée sous le scrotum d'un lapin neuf.

Voici entre autres quelques-unes de nos observations :

— *Lapin D 45* : Le 28 mai 1934, introduction d'un fragment de syphilome dans le ganglion mésentérique : huit jours après, prélèvement de ce ganglion. Une partie est réservée pour l'étude histo-bactériologique, l'autre est insérée sous le scrotum du lapin D 15.

Etude histologique : conservation de la structure générale. Follicules lymphoïdes intacts et volumineux. Congestion médullaire intense avec hyperplasie réticulaire et mobilisation des cellules endothéliales ; œdème et fibrine dans les sinus.

Imprégnation par la technique de Diéterlé : pas de trépô-nème visible, au moins sous sa forme typique.

Le transfert de ce ganglion au lapin neuf D 16 est resté négatif et l'animal inoculé 80 jours après a fait un chancre.

— *Lapins D 36* : Le 14 mai 1934, injection d'une émulsion virulente dans le ganglion mésentérique. Le prélèvement est effectué le 3^e jour pour histologie et passage.

Histologie : aspect d'adénite subaiguë. Réticulose, mobilisation et métamorphose macrophagique de l'endothélium des sinus. Phénomènes congestifs assez importants, ganglionnaires et périganglionnaires.

L'imprégnation argentique par la méthode de Diéterlé ne permet de déceler aucun spirochète.

Le transfert à l'animal neuf D 32 n'aboutit à aucun résultat.

— *Lapin D 51* : Reçoit dans le ganglion mésentérique un fragment de syphilome, le 29 juin 1934 : 8 jours après, prélèvement.

Histologie : le ganglion apparaît occupé par une petite zone centrale de nécrobiose, impossible à analyser histologiquement. Le parenchyme ganglionnaire est tout autour le

siège de lésions inflammatoires subaiguës, discrètes, dépourvues de tout caractère particulier.

L'examen bactériologique par la technique de Diéterlé ne met en évidence aucun tréponème ni dans la zone centrale, ni dans le parenchyme ganglionnaire.

Transfert d'une partie du ganglion sous le scrotum du lapin D 54: aucune lésion consécutive.

D'après ces observations on peut constater que les résultats sont absolument comparables à ceux précédemment énoncés.

Il fut donc impossible de prouver la virulence du ganglion inoculé ; et même l'animal qui servit de test put contracter ultérieurement un syphilome typique.

Quant aux examens bactériologiques, la méthode de Diéterlé ne permit de déceler sur les coupes aucune forme spirochétienne indiscutable pouvant faire penser au tréponème.

Malgré tous ces cas que nous venons de rapporter, il serait osé d'affirmer que le parasite se trouve toujours détruit par le tissu lymphatique lorsqu'il est mis directement en contact avec celui-ci. En effet, il nous est arrivé une fois de constater une généralisation du virus dans l'organisme, et cela malgré l'absence de toute lésion au point d'inoculation. En voici d'ailleurs l'observation :

— *Lapin C 26*: Le 18 mars 1933, inoculation après laparotomie, dans un ganglion mésentérique (virus H). Le matériel est injecté dans la masse ganglionnaire avec une fine aiguille et une pointe de feu est faite sur l'orifice de la ponction pour éviter tout reflux du liquide. Le 15 mai 1933 survient une orchite syphilitique gauche. L'animal fut alors

sacrifié et l'examen du ganglion inoculé ne permit de déceler ni spirochètes, ni altérations histologiques. Enfin le virus n'a pu y être mis en évidence par transfert à deux lapins neufs; cependant la réaction de Meinicke devint positive au 45° jour, après avoir été négative à deux reprises différentes, au 18° et au 40° jour.

B. — Inoculation directe du virus dans le ganglion lymphatique du cobaye.

Parallèlement à ces expériences chez les lapins, nous avons entrepris des recherches analogues chez le cobaye.

Nous avons pratiqué l'inoculation soit avec un broyat, soit avec un petit fragment de syphilome. Après un délai de 2 à 13 jours, ces nodules lymphatiques furent prélevés toujours en vue de l'examen histo-bactériologique et de leur passage à l'animal réceptif.

Voici les protocoles que nous avons relevés :

— *Cobaye 43* : Inoculé le 16 décembre 1934 dans le ganglion rétro-cæcal, par introduction d'un fragment de syphilome. Le 20 décembre 1934 prélèvement du ganglion qui est légèrement augmenté de volume.

Histologie : nécrose et abcès intra-ganglionnaire, entouré d'une dense sclérose périphérique riche en vaisseaux de néoformation et en plasmocytes.

L'imprégnation selon la technique de Dieterlé ne permet pas de déceler des spirochètes.

Le ganglion prélevé est *transféré* sous le scrotum du lapin D 65. L'animal mis en observation pendant quatre mois ne présente rien.

— *Cobaye 90* : Le ganglion rétro-cæcal est inoculé avec un fragment de syphilome le 19 janvier 1935.

Le 7 février 1935, on le prélève : la moitié est utilisée pour l'histologie, l'autre moitié sert au passage.

Histologie : ganglion subnormal avec cependant hyperplasie réticulaire et perte de l'ordination folliculaire. L'atmosphère cellulo-adipeuse du ganglion offre une réaction inflammatoire subaiguë consistant surtout en infiltrat lympho-plasmo-histocytaire périvasculaire.

L'examen bactériologique par la technique de Diéterlé ne put révéler la présence de tréponèmes.

Le transfert de la moitié du ganglion sous le scrotum gauche du lapin D 89 demeure négatif. Cet animal réinoculé ultérieurement (avril 1935) avec du matériel ordinaire, montra sa complète réceptivité.

On peut, là encore, constater qu'il nous fut impossible de découvrir des tréponèmes typiques par l'imprégnation argentique de Diéterlé. De même le passage sous le scrotum d'un lapin neuf d'un de ces fragments ganglionnaires, ne donna aucun résultat.

De tous les exemples que nous venons de rapporter on peut en fait les résumer ainsi :

1° L'inoculation du virus syphilitique dans un ganglion, qu'il soit périphérique ou profond, ne détermine jamais de manifestation spécifique, du moins dans les délais de nos recherches. Jamais nous n'avons pu constater de pullulation du germe pathogène, en ne tenant compte toutefois que de la forme classique décrite par Shaudinn.

2° D'ailleurs ces faits se trouvent amplement confirmés par l'avirulence des fragments passés sous le scrotum d'animaux réceptifs.

3° Nos investigations, faites également chez le cobaye, nous amènent à émettre de semblables conclusions.

C. — Inoculation directe du virus chez les lapins antérieurement infectés.

Cette absence de lésion, constatée dans le ganglion inoculé de l'animal neuf, amenait à se demander si l'on ne pouvait saisir, par contre, quelque nouvelle manière de réagir en pratiquant l'inoculation intraganglionnaire chez un lapin antérieurement syphilitisé. En d'autres termes, serait-il possible de noter une allergie ganglionnaire à l'égard d'un apport direct dans les relais lymphatiques d'un organisme déjà infecté.

C'est alors qu'élargissant notre expérimentation, nous avons entrepris des recherches analogues, mais chez des lapins primo-inoculés et non traités. A cet égard nous avons utilisé des animaux qui avaient été infectés depuis une période variant entre 144 et 500 jours et qui avaient présenté des syphilomes typiques.

Nous avons alors injecté les ganglions inguinaux ou poplités avec un broyat de syphilome et laissé les sujets en observation pendant un temps variant entre 35 et 60 jours.

Au bout de ce délai nous avons prélevé ces nodosités lymphatiques aux fins d'examens histo-bactériologiques.

Nous n'avons pas cru nécessaire de pratiquer dans ces cas des recherches de tréponèmes par la méthode de Diéterlé, puisque les animaux choisis pour ces investigations étaient encore en état d'infectiosité, n'ayant jamais reçu de traitement.

Voici quelques exemples :

1. — *Lapin D 66* : Reçu le 31 août 1934 une première insertion virulente sous-scrotales: chancre. Le 11 janvier 1936, injection dans le ganglion inguinal *gauche* d'un broyat de syphilome. Prélèvement de ce ganglion le 15 février 1936 ainsi qu'un autre de la région inguinale droite servant de témoin.

A l'examen microscopique on note :

— côté gauche : image caractéristique d'une pseudo-tumeur par corps étranger. Fragment nécrotique entouré d'une réaction cellulaire plasmodiale.

— côté droit témoin : ganglion subnormal.

2. — *Lapin 57* : Primo-inoculé le 30 juillet 1935 par greffon sous-scrotales des deux côtés: chancres. Le 21 décembre 1935 injection d'un broyat de syphilome dans le ganglion inguinal *gauche*, effectuée peu de temps après la résorption des deux accidents scrotaux. Prélèvement bilatéral le 25 janvier 1936.

A l'examen anatomo-pathologique :

— côté gauche : lésion inflammatoire subaiguë avec foyer hémorragique au centre du ganglion, probablement de date récente. Eosinophilie locale assez importante (petit adénophlegmon).

— côté droit : phénomène suppuratif circonscrit.

3. — *Lapin 21*: Un greffon de syphilome fut inséré sous le scrotum des deux côtés le 12 septembre 1935. Chancre bilatéral. Injection de broyat de syphilome dans le ganglion inguinal *gauche* le 1^{er} février 1936, alors que toute lésion testiculaire a disparu. Prélèvement bilatéral le 10 mars 1936.

A l'examen on trouve :

— côté droit témoin : image d'une lésion inflammatoire subaiguë du ganglion avec dilatation des sinus médullaires et du sinus marginal dans lesquels s'observent une grande quantité d'éléments endothéliaux en transformation macrophagique. Hyperplasie discrète de la trame réticulaire.

— côté gauche : architecture également conservée, l'organe est le siège de phénomènes inflammatoires subaigus très semblables ; mais le processus lésionnel de réticulo-endothéliose paraît beaucoup plus marqué et la lumière des sinus médullaires est bourrée de volumineux macrophages clairs, cellules à noyaux excentriques, le corps cytoplasmique de ces macrophages est en certains points vacuolaire comme si ces cellules étaient chargées de corps gras.

4. — *Lapin 24* : Le 8 octobre 1935 inoculation *bilatérale* par insertion sous-scrotale d'un fragment de syphilome. Chancres. Le 29 février 1936, réinoculation directe dans le ganglion inguinal *gauche* avec une émulsion virulente. Prélèvement le 28 mars 1936.

L'examen anatomo-pathologique montre des lésions très importantes caractérisées par :

1° Des phénomènes de réticulo-endothéliose irritative ;

2° De la sclérose de la trame réticulaire, sclérose riche en vaisseaux qui présentent une paroi épaisse et une lumière réduite.

3° La capsule du ganglion est également le siège d'une hyperplasie fibreuse importante.

5. — *Lapin 52* : Primo-inoculé *bilatéralement* le 30 juillet 1934. Chancres. Réinoculation le 7 décembre 1935 avec broyat de syphilome injecté dans les ganglions inguinaux *droit* et *gauche*. Prélèvement effectué le 18 janvier 1936. *L'examen histologique* montre :

— côté droit : hémorragie au centre du ganglion. Lésion inflammatoire subaiguë avec desquamation de l'endothélium et élargissement des sinus.

— côté gauche : lésion inflammatoire subaiguë avec transformation fibreuse de la trame réticulaire du ganglion et épaississement des parois vasculaires.

6. — *Lapin D 75* : Le 27 octobre 1934 inoculation *bilatérale* sous-scrotale. Chancres. Le 21 décembre 1935 injection d'un broyat de syphilome dans les ganglions inguinaux *droit*

et *gauche*. Lors des prélèvements effectués le 1^{er} février 1936 on constate du côté gauche un aspect hémorragique de l'adénite, à droite le ganglion paraît atrophie.

A l'examen ultramicroscopique on note :

— côté gauche : lésion inflammatoire banale. Nécrose fibrinoïde de la trame réticulaire. Abondance particulière dans l'aire de ce ganglion de cellules réticulaires en métamorphose inflammatoire.

— côté droit : pas de lésion.

7. — *Lapin 59* : Inoculation sous-scrotale bilatérale le 6 juillet 1935. Chancre double.

Le 7 décembre 1935, injection d'un broyat de syphilome dans les ganglions inguinaux *droit* et *gauche*. Lors du prélèvement, le 4 février 1936, on note à gauche une nodosité de la taille d'une petite noisette au point de l'inoculation et à l'extirpation on trouve du caséum.

A l'examen anatomo-pathologique on constate :

— côté gauche : lésion inflammatoire subaiguë banale caractérisée par une prolifération de la trame réticulaire, hyperplasie fibreuse de celle-ci, lésion vasculaire (endo-mésopérivasculite), épaississement de la capsule ganglionnaire. Par ailleurs au voisinage s'observe un fragment tissulaire occupé au centre par une nécrose à contour polycyclique, entouré par un tissu fibreux très dense et très riche en collagène dans lequel se voient des îlots cellulaires inflammatoires centrés par un vaisseau altéré et constitués presque exclusivement par des plasmocytes. Image se rapprochant d'une syphilis nécrotique, d'une gomme; mais on sait que la spécificité histologique de ces altérations, surtout chez le lapin, est des plus sujette à caution.

— côté droit: lésion inflammatoire subaiguë banale avec importance des phénomènes conjonctifs.

Tous ces protocoles nous montrent qu'en fait, malgré les délais variables de nos réinoculations chez ces animaux, nous n'avons jamais pu arriver à déterminer, dans les ganglions lymphatiques tributaires du siège de la première inoculation, des proces-

sus réactionnels pouvant faire penser, soit à une lésion de type allergique, soit même à une lésion de caractère vraiment spécifique. Seul le lapin 59 pourrait faire exception, mais rien ne nous a permis de penser qu'il puisse s'agir là plus que pour les autres cas d'altérations dues aux tréponèmes nouvellement apportés.

En somme, ces expériences viennent donc bien confirmer nos premières observations faites sur les animaux neufs et montrer ainsi, *qu'il est impossible d'observer des phénomènes de sensibilisation sur un terrain qui ne se prête pas au développement in situ du virus directement inoculé.*

En résumé, nous pouvons schématiser tous les résultats obtenus de la manière suivante :

1° La pénétration directe de *treponema pallidum* dans les ganglions périphériques inguinaux, poplités ou mésentériques, d'animaux neufs (lapins ou cobayes) ne provoque aucune altération lésionnelle spécifique, et l'on ne peut y déceler le germe inoculé, ni par l'examen direct, ni par les passages aux animaux réceptifs.

2° Lorsqu'on utilise des lapins primo-infectés et non traités, au lieu de sujets neufs, les résultats paraissent identiques et même dans ces cas nous n'avons pu noter de phénomènes rappelant des modifications allergiques.

De tout cet ensemble il résulte, et ceci d'accord avec les constatations faites par Levaditi, Vaisman et Schoen, que le ganglion ne permet pas au trépo-

nême de végéter *in situ* lorsque celui-ci y est directement introduit. Ce relais lymphatique devient même très rapidement avirulent, comme le prouve le transfert aux animaux réceptifs.

Il apparaît donc que le tissu ganglionnaire se comporte d'une manière toute différente vis-à-vis du virus syphilitique selon que celui-ci y est *introduit directement ou indirectement*. Il semblerait de prime abord qu'il y ait là une apparence contradictoire ; cependant, on pourrait sans doute expliquer cette opposition par l'hypothèse suivante : le syphilome, si minime soit-il, entreprendrait la virulence des ganglions tributaires par des décharges peut-être minimes mais successives dans le torrent circulatoire lymphatique. Ce déversement progressif et en faible quantité de spirochètes ne déterminerait aucune réaction capable d'entraîner la destruction du *virus*. Celui-ci trouverait là une sorte de repaire dans lequel il pourrait séjourner durant une longue période.

Au contraire, les phénomènes se passent tout à fait différemment lorsque le germe est introduit brutalement en quantité considérable et naturellement avec une plus ou moins grande abondance de substratum cellulaire lui servant de support. D'autre part, la pénétration de l'aiguille dans la nodosité lymphatique y provoquera encore des perturbations qu'il ne faudrait pas non plus négliger. Aussi n'y a-t-il rien d'anormal que, dans ce cas, on détermine une violente réaction comme le prouvent d'ailleurs les examens microscopiques, réaction susceptible d'entraî-

ner la destruction du virus *in situ* et, partant, de stériliser le ganglion, siège du lieu d'apport.

Devant ces résultats, il nous paraît donc impossible de conclure seulement que le système lymphatique se présente en quelque sorte comme un terrain non propice à la végétabilité du tréponème ; *en effet, il faut aussi tenir compte des conditions qui règlent la lente ou brusque pénétration du germe, permettant de déclencher ainsi tous les procédés de défense que présente un organe, lorsqu'il est inoculé directement.*

Enfin, nous pouvons constater également qu'un tissu, inapte à la végétabilité *in situ* d'un germe, ne sera pas ainsi susceptible de se trouver sensibilisé et par conséquent demeurera incapable de présenter des manifestations réactionnelles allergiques.

CHAPITRE III

DE L'APPORT DIRECT DU VIRUS SYPHILITIQUE DANS LES MUSCLES

SOMMAIRE : *Le comportement des greffons ou des broyats directement introduits dans un muscle. — Recherches expérimentales : animaux neufs et animaux antérieurement syphilitisés. — Non-végétabilité de Treponema pallidum dans le tissu musculaire.*

Parallèlement à ces recherches sur les ganglions, et faisant suite aux travaux effectués au centre de syphiligraphie expérimentale de la Faculté sur les possibilités d'inoculation intra-viscérale de la syphilis, avec le Professeur agrégé Gastinel, nous avons entrepris d'étudier également le comportement du tissu musculaire en présence d'une souche riche en tréponèmes directement inoculés. Sans doute, depuis le compte rendu fait à la Société de Biologie en 1933, par Levaditi et ses collaborateurs [195], on sait que le muscle ferait partie de ces dérivés mésodermiques qui chez le lapin se montrent *tréponémophobes*. Notre but n'est pas ici de reprendre cette discussion au point de vue de son interprétation, mais bien de préciser certains faits. Aussi n'avons-nous pas voulu seulement rechercher s'il était possible ou non de créer des lésions locales dans le muscle, après inoculation de virus syphilitique, mais plutôt de voir si on pouvait transformer dans quelque mesure la

résistance présentée par ce tissu au germe pathogène. Ajoutons d'ailleurs que ces dernières observations font partie d'un ensemble de travaux qui seront ultérieurement l'objet d'une publication. Tous nos examens histo-pathologiques ont été effectués par M. J. Delarue.

Dans les expériences dont nous rapportons ici les protocoles, nous avons pratiqué des inoculations de tréponèmes dans le muscle, non seulement de lapins neufs et primo inoculés, mais encore après avoir essayé de modifier le terrain local par des irritants chimiques au niveau des pédicules artériels.

A. — Recherches sur les animaux neufs

Dans une première série d'investigations, nous avons étudié sur des animaux neufs le comportement des muscles après inoculation *in situ* soit d'un greffon, soit d'une émulsion de matériel syphilitique, comparativement aux résultats fournis par l'insertion d'un fragment ou d'un broyat de tissu cellulaire provenant d'un animal sain. Au point de vue technique nous avons utilisé dans ces cas le muscle sus-épineux. Les résultats obtenus que nous résumons ci-dessous, viennent vérifier simplement les constatations faites par Levaditi et ses élèves.

Exemples :

1. — *Lapin D 65* : Animal neuf.

Le 3 novembre 1934, inoculation dans le muscle sus-épi-

neux gauche d'un broyat de syphilome. Aucune modification locale ne fut constatée.

Prélèvement le 17 novembre 1934 des muscles sus-épineux droit et gauche pour examen histologique qui montre :

— à droite : pas de lésion.

— à gauche : granulome interfasciculaire avec minime persistance du corps étranger. Pas de caractère histologique spécifique.

2. — *Lapin D 34* : Animal neuf.

Le 17 octobre 1934, inoculation bilatérale dans les muscles sus-épineux: à gauche broyat de tissu conjonctif sain, à droite broyat de syphilome. Aucune lésion apparente aussi bien d'un côté que de l'autre.

Après prélèvement des deux points inoculés, l'examen histologique révèle à droite des lésions de myosite interstitielle subaiguë avec sclérose interfasciculaire et infiltrat lymphoplasmocytaire. A gauche, manifestations semblables mais l'infiltrat cellulaire est peut-être moins marqué.

B. — Recherches sur des animaux antérieurement syphilités

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons entrepris des recherches analogues, mais en utilisant alors des animaux en cours d'infection. Les protocoles que nous résumons ci-dessous montrent que nos résultats sont identiques en fait à ceux précédemment rapportés.

1. — *Lapin D 73* : Animal infecté le 14 juillet 1934, et ayant présenté un syphilome scrotal droit.

Le 17 décembre 1934 on procède à une inoculation dans le muscle sus-épineux droit d'un broyat de syphilome; à gauche,

on fixe un greffon de tissu cellulaire pris à un animal neuf. Aucune altération macroscopique ne s'ensuit.

L'étude microscopique faite après le prélèvement bilatéral du 27 octobre 1934 permet de constater à droite un muscle normal avec légère sclérose interfasciculaire et quelques infiltrats périvasculaires. A gauche rien, si ce n'est une hémorragie volumineuse interfasciculaire.

2. — *Lapin D 31* : Cet animal avait été infecté par voie scrotale le 13 février 1934.

Le 3 novembre 1934 : inoculation dans le muscle sus-épineux gauche d'un broyat de syphilome ; à droite pas d'intervention. On ne constate ultérieurement aucune manifestation locale.

Prélèvement bilatéral le 17 novembre 1934. A l'examen microscopique : à droite, absence totale de lésion ; à gauche (côté inoculé), infiltrat lymphoplasmocytaire interfasciculaire avec éosinophilie locale.

C. — Recherches sur des animaux après irritation chimique du pédicule vasculo-nerveux du muscle

Dans une troisième série d'expériences nous avons effectué des irritations chimiques sur le pédicule vasculaire dont le lieu infecté était tributaire. Cette tentative avait pour but de modifier, par une action sur le système neuro-végétatif, la réceptivité du tissu musculaire. Nous avons été inspirés dans ces recherches par les travaux de Reilly et de ses collaborateurs sur le rôle des excitations diverses déterminées sur le système neuro-végétatif et dont il a étudié notamment toute l'importance dans la physio-pathologie de l'infection éberthienne expérimentale [253].

Nous avons utilisé d'abord le chlorure de baryum

à 10 %, puis le sous-acétate neutre de plomb. Chaque fois nous avons pu constater les énormes phénomènes de vasodilatation que déterminaient ces deux produits, surtout marquée avec le chlorure de baryum, donnant parfois au muscle un aspect ecchymotique très intense.

Par suite de facilité technique, nous avons préféré prendre comme lieu d'inoculation, non pas le muscle sus-épineux, mais le jambier antérieur dont il est relativement aisé de repérer et d'isoler le pédicule artériel. Le Dr Palmer a bien voulu nous indiquer et nous préciser la technique opératoire de cette méthode.

Nous avons alors préparé de cette manière quatre lapins neufs et onze animaux syphilitiques, dont nous rapportons ici quelques protocoles.

1° Inoculation faite sur des animaux neufs.

Lapin D 34 : Le 11 décembre 1934 : incision cutanée le long de la moitié supérieure de la crête tibiale. On met à nu le muscle jambier antérieur que l'on récline pour découvrir son pédicule artériel. On dépose à ce niveau quelques gouttes de solution de chlorure de baryum à 10 %, ce qui détermine aussitôt une énorme vaso-dilatation dans le territoire correspondant. Cette intervention est effectuée à droite et à gauche. Mais c'est seulement le muscle gauche que l'on inocule avec un broyat de syphilome. Fermeture en deux plans.

Dans les jours qui suivent on note quelques phénomènes réactionnels qui rétrocedent rapidement.

Lors du prélèvement, le 22 décembre 1934, on ne constate aucune manifestation apparente.

L'examen microscopique ne décèle que des lésions inflammatoires banales. L'imprégnation argentique ne montra aucun tréponème.

Lapin D 87 : Inoculation faite le 5 janvier 1935 d'un broyat de syphilome dans le muscle jambier antérieur gauche après avoir irrité les pédicules artériels des deux muscles gauche et droit (à fin de comparaison) en utilisant la même technique que pour le lapin D 84. Toutefois nous avons employé dans ce cas au lieu et place du chlorure de baryum, du sous-acétate neutre de plomb.

On constate également une forte vaso-dilatation musculaire, mais moins marquée cependant que dans l'observation précédente. Fermeture en deux plans.

Prélèvement des deux muscles le 16 février 1935 : pas de lésion macroscopique décelable. L'examen histopathologique ne permet pas de mettre en évidence même quelques minimes lésions.

2° Inoculation faite sur des animaux syphilitiques.

Lapin D 62: Infecté le 11 août 1934. Inoculation d'un broyat de syphilome dans le muscle jambier antérieur gauche, le 11 décembre, après avoir irrité avec du chlorure de baryum les pédicules artériels correspondants des deux côtés.

Prélèvements effectués le 22 décembre 1934. L'examen microscopique révèle :

— à droite : trois sortes de lésions:

1° œdème, 2° congestion, 3° prolifération conjonctive avec dégénérescence des fibres musculaires.

— à gauche (côté inoculé) : muscle subnormal; en quelques points on constate des lésions inflammatoires considérables.

Lapin D 42: Syphilisé le 3 mars 1934.

Irritation le 2 février 1935 du pédicule vasculaire gauche avec une solution de chlorure de baryum. Puis insertion de fragments de syphilome dans les deux muscles jambiers antérieurs droit et gauche (deux greffons à droite, trois à gauche). Fermeture en deux plans.

Prélèvements faits le 12 mars 1935. On ne décèle aucune lé-

sion apparente. A l'examen microscopique on trouve seulement des phénomènes de myosite interstitielle.

Lapin 35 : Primo-infecté le 12 décembre 1933.

Le 5 janvier 1935 irritation bilatérale des pédicules artériels, avec une solution de sous-acétate neutre de plomb. Puis inoculation d'un broyat de syphilome dans le muscle jambier antérieur gauche. Aucune manifestation décelable.

Prélèvement des deux muscles le 16 février 1935.

A l'examen histologique on note :

— à droite : hémorragie interstitielle diffuse mais paraissant récente.

— à gauche (côté inoculé) : myosite interstitielle discrète.

Lapin D 71 : Animal syphilitisé pour la première fois le 11 septembre 1934. Le 9 février 1935, irritation du pédicule artériel gauche du muscle jambier antérieur avec une solution de sous-acétate neutre de plomb. Puis insertion dans les deux muscles correspondants de fragments de syphilome.

Aucune lésion visible.

Prélèvement fait le 19 mars 1935 ne révélant à l'examen microscopique que quelques rares images de dégénérescence.

De ces différents protocoles découlent les constatations suivantes :

1° Quand on apporte un matériel virulent syphilitique par greffon ou par broyat dans le muscle d'un lapin neuf, on ne provoque aucune altération histologique autre que des phénomènes congestifs, même lorsque les examens sont pratiqués tardivement (54 jours). En aucun cas nous n'avons pu noter des signes d'altérations spécifiques témoignant de la végétabilité du tréponème directement inoculé. D'ailleurs, les imprégnations argentiques selon la méthode de Diéterlé n'ont jamais permis de déceler de formes

tréponémiques, du moins dans leur aspect classique et indiscutable.

2° Lorsque l'inoculation est faite sur l'animal antérieurement infecté, et ayant été il y a plusieurs mois porteur d'un syphilome, la nouvelle insertion de virus dans les muscles ne détermine aucun effet et notamment on n'observe pas de réaction se rapprochant d'un type allergique, provoqué par l'antigène introduit sur un terrain sensible. Le muscle réagit d'une manière toute banale ou même d'aucune façon au nouvel apport infectieux.

3° L'action de substances chimiques telles que le sous-acétate neutre de plomb ou le chlorure de baryum appliquées sur le pédicule vasculo-nerveux d'animaux neufs ou immuns ne se traduit par aucune lésion caractérisée autre que de l'œdème et quelques phénomènes de dégénérescence des fibres musculaires.

4° Lorsque l'irritation est suivie de l'inoculation d'un broyat ou d'un fragment de syphilome, les résultats ne sont en rien modifiés et jamais nous n'avons pu obtenir de lésions syphilitiques histologiquement caractérisées.

Il ressort donc de ces faits, que le muscle ne se prête pas à la constitution de processus spécifiques locaux après introduction d'une souche virulente *in situ*, quelque artifice que l'on emploie. Il semble donc bien que l'on soit en présence d'un tissu offrant un état réfractaire particulier pour le tréponème et nous

invoquons là encore le processus de défense si facilement mis en œuvre par la cellule musculaire à l'égard de tout apport étranger ; ce motif, autant au moins qu'une « aversion » élective pour le germe, nous paraît devoir être retenu pour interpréter nos constatations.

Ces résultats autorisent donc de rapprocher le muscle de ces autres organes (ganglions, cerveau, capsules surrénales) qui ne permettent pas la végétabilité du tréponème directement inoculé.

DEUXIÈME PARTIE

**IMMUNITE REGIONALE ET PHENOMENES
DE SENSIBILISATION ALLERGIQUE**

CHAPITRE PREMIER

LES ASPECTS DU PROBLÈME DE L'IMMUNITÉ DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

SOMMAIRE : *Immunité dans la syphilis expérimentale du lapin.*
— *Résultats expérimentaux déterminés par la superinfection et la réinfection : I. Superinfection : homologue et hétérologue ; II. Réinfection : animaux traités précocement et tardivement ; III. Réinoculation et syphilis asymptomatique ; IV. Les facteurs modifiant les résultats des réinoculations expérimentales.*

Déjà depuis de longues années la question de l'immunité a été mise en avant et étudiée par les divers syphiligraphes. Mais l'interprétation d'un tel phénomène a été totalement bouleversée par les travaux modernes. En effet, les anciens auteurs pensaient qu'un des caractères essentiels de la vérole était l'impossibilité pour un sujet contaminé de subir une nouvelle infection. « La vérole ne se double pas », disait Ricord. Diday en 1863, Fournier en 1868, Hallopeau, Brocq envisagèrent également sous ce point de vue la réinoculabilité de la syphilis. Mais ce ne fut qu'après la découverte de *Treponema pallidum* par Shaudinn en 1905 que les recherches purent être plus précises et s'intensifièrent. Les publications, traitant de l'immunité sous ces différentes modalités, fournirent bientôt une documentation extrêmement étendue dans tous les pays : France, Allemagne, Amérique, Japon, etc..., et nous ne saurions ici en donner même un faible aperçu. Ce n'est point d'ailleurs là notre but.

Nous avons été associé par le Professeur-agrégé Gastinel aux recherches qui se poursuivent au Centre de Syphiligraphie expérimentale de la Faculté notamment sur l'étude de l'immunité régionale. Mais avant de rapporter les résultats de nos investigations, nous allons être amené à exposer rapidement les aspects du problème et les conceptions défendues par les diverses écoles. Bien entendu, nous ne décrivons ici que les faits connus chez les lapins, puisque c'est l'animal dont la documentation expérimentale est de beaucoup la plus abondante. C'est aussi sur ce rongeur que portent nos observations faites au laboratoire. Toutefois il ne faut pas oublier que de semblables travaux ont été poursuivis sur d'autres espèces animales, notamment sur le singe (Roux et Metchnikoff, Finger et Landsteiner, Krauss et Volk, Neisser).

Tout d'abord, nous rappellerons rapidement les faits expérimentaux au sujet des conditions dans lesquelles un lapin syphilitique peut se trouver vis-à-vis d'une nouvelle contamination, compte tenu du matériel utilisé ; c'est-à-dire, si les deux inoculations ont été pratiquées avec une même souche ou bien une souche hétérologue.

Dans une première éventualité, l'animal primo-infecté subit une seconde inoculation alors que le traitement n'a pas été effectué : il s'agit là d'une *super-infection*.

Dans une deuxième éventualité, l'animal est réinoculé après avoir été traité dans des conditions telles

qu'on le considère comme guéri : il s'agit dès lors d'une *réinfection*.

A. — Réinoculation chez des lapins non traités.

**1° SUPERINFECTION HOMOLOGUE DES LAPINS RÉINOCULÉS
PRÉCOCEMENT**

Dans le cas de réinoculation chez des lapins non traités, tous les auteurs ont insisté sur la très grande fréquence des résultats positifs obtenus lorsque ce second apport était effectué avant le 50^e jour. Ces délais ont été retrouvés dans les protocoles publiés par le Professeur-agrégé Gastinel et son collaborateur Pulvéris [115]. Ces mêmes auteurs ont montré, comme Adachi d'ailleurs, que si le deuxième passage sous-scrotal était pratiqué pendant la période d'incubation du chancre (c'est-à-dire 15 à 20 jours après la première insertion) les lésions que l'on déterminait ainsi, avaient comme caractéristique d'atteindre leur acmé toutes à la même période. Ces faits sont absolument indépendants du caractère homologue ou hétérologue de la souche utilisée. Ces résultats confirment les quelques cas où des expérimentateurs se crurent autorisés à tenter une pareille recherche chez l'homme.

Quant aux auto-inoculations, elles resteraient possibles jusqu'au 32^e jour.

**2° SUPERINFECTION HOMOLOGUE DES LAPINS RÉINOCULÉS
TARDIVEMENT**

Si on poursuit ces investigations chez le lapin avec

une souche homologue, on remarque que l'on obtient une réponse positive jusque vers le 50^e jour. Passée cette période, les résultats apparents diminuent très notablement de fréquence du 50^e au 90^e jour. Au delà de cette date, les échecs sont pour ainsi dire constants : *l'immunité-chancré* est alors constituée.

Ces délais ont été établis par la majorité des auteurs, notamment par Kolle, Bessemans, etc., en pratiquant la réinoculation sous le scrotum déjà infecté. Gastinel et Pulvenis, dans leur étude sur ce sujet [114], ont utilisé le côté opposé à la primo-inoculation comparativement avec la région primitivement infectée. Ces expériences ont été le point de départ des travaux sur l'immunité régionale. Ainsi, l'inoculation sur le testicule neuf leur a permis parfois de constater la possibilité de lésions caractérisées et cela à une époque où la réponse négative est généralement de règle.

3^e SUPERINFECTION HÉTÉROLOGUE

Lorsqu'on emploie au contraire une souche hétérologue, on peut déterminer des syphilomes jusqu'au 405^e jour [115]. Donc en cas de superinfection par un nouveau virus, les délais de réceptivité se trouvent reportés très au delà de ce qu'ils sont dans la superinfection homologue. C'est ce que Kolle a appelé une *mono-immunité* dont la notion doit venir s'ajouter à celle d'*immunité-chancré*. Nous insisterons ultérieurement sur les aspects de certains accidents provoqués de la sorte, et présentant les carac-

téristiques des réactions allergiques. Toutefois, cette conception d'une immunité acquise seulement pour une même souche, admise avec quelques restrictions par certains auteurs [10, 19], a été contrebattue ces dernières années par d'autres expérimentateurs, en particulier par Manteufel [219].

B. — Réinoculation chez des lapins traités.

Le problème des réinfections chez les lapins traités, soulève la délicate question des tests sur lesquels on se base pour pouvoir affirmer une guérison après acte thérapeutique.

Certes, il s'agit là d'un sujet fort délicat, d'autant plus que nous n'ignorons pas l'existence de la syphilis asymptomatique. En fait, c'est tout le problème de la curabilité complète ou non de la syphilis, au point de vue biologique, qui se poserait alors.

Devant envisager dans le chapitre suivant les nombreuses critiques qui ont été émises sur ce problème si complexe, nous n'exposerons ici que les grandes lignes générales qu'il est nécessaire de préciser brièvement, avant d'aborder les recherches auxquelles nous avons été personnellement associé.

Soient des lapins syphilitiques, les uns seront traités précocement, c'est-à-dire entre le 30^e et le 60^e jour de leur infection ; les autres tardivement, c'est-à-dire au delà de cette date.

Il est nécessaire, avant de réinoculer ces animaux, d'attendre un délai de trois semaines au minimum afin que toute action arsénicale ne puisse être incriminée.

1° ANIMAUX TRAITÉS PRÉCOCEMENT :

Quand un deuxième apport syphilomateux est effectué sur un animal traité précocement, il est de règle de constater la survenue d'un *chancre de réinfection*. Il n'y a donc pas dans ces cas d'immunité, si on en juge par le test local.

2° ANIMAUX TRAITÉS TARDIVEMENT :

Par contre, lorsque les lapins sont soignés tardivement, c'est-à-dire après le 90^e jour, les résultats fournis par l'expérimentation apparaissent assez variables selon les divers observateurs. Nous rapporterons ici les faits, réservant leur interprétation pour un chapitre ultérieur.

Selon Kolle, Prigge et Adachi, les réinoculations sont négatives. Toutefois, le Professeur-agrégé Gastinel et Pulvéris, ayant réinfecté des lapins soignés entre le 62^e et le 260^e jour après la primo-inoculation, remarquèrent que tous les intermédiaires pouvaient être constatés entre les réponses jugées positives ou négatives d'après le critérium d'un chancre typique [116].

Notons ici encore, qu'après l'insertion initiale pratiquée sous le scrotum d'un seul côté, la réinoculation fut effectuée bilatéralement presque toujours, mais que le résultat opératoire fut jugé sur le côté neuf. Ceci explique encore, comme nous le verrons plus loin à propos de l'immunité régionale, le nombre relativement plus élevé des lésions de réinoculation obtenues par cette technique. C'est ainsi qu'à

plusieurs reprises ils observèrent une réaction avortée (simple nodule ou même parfois érosion), où néanmoins fourmillaient les tréponèmes. Il s'agit donc bien dans ces cas de lésion discrète survenue chez des lapins ayant partiellement acquis un état réfractaire cutané.

En fait, *il existe donc de très nombreuses modalités consécutives à la réinoculation des animaux traités, modalités dont les aspects peuvent aller depuis le chancre le plus typique jusqu'à des formes de plus en plus dégradées, et aboutissant même à une syphilis muette de réinoculation, c'est-à-dire qu'aucune végétabilité du tréponème n'est plus constatée in situ, mais le parasite n'est pas détruit par l'organisme et il peut gagner les relais lymphatiques.*

Il faut constater que cette guérison après traitement « stérilisant » est en quelque sorte un postulat et ne repose actuellement sur aucune base biologique avérée. Aussi, pour certains auteurs, il ne s'agirait non plus de réinfection selon un type plus ou moins avorté, mais d'une superinfection selon un mode allergique. Nous reprendrons d'ailleurs cette discussion ultérieurement.

C. — Réinoculation chez des lapins porteurs d'une syphilis inapparente.

On peut se demander, d'autre part, si des résultats semblables seraient susceptibles d'être obtenus chez des animaux présentant ou ayant présenté une syphilis asymptomatique. Nous ne reviendrons pas ici

sur la définition de ce terme que nous avons vu, rapidement il est vrai, dans la première partie de notre sujet. En réalité, les faits montrent que, dans ce cas, plusieurs éventualités peuvent être rencontrées :

a) Souvent l'animal n'acquiert aucune immunité dans les délais au moins où un animal témoin ayant présenté un chancre de primo-inoculation, serait devenu réfractaire pour une souche homologue. Chez un lapin ayant une syphilis asymptomatique, une réinoculation peut donc provoquer un nouveau chancre.

b) D'autres fois cette infection inapparente peut déterminer un état allergique chez l'animal. C'est ainsi qu'après un nouvel apport virulent on peut voir apparaître un syphilome, mais de brève incubation et d'évolution rapide.

c) Dans d'autres cas enfin, on pourra obtenir des réinfections muettes en série chez des lapins dont on pourrait d'ailleurs modifier la réceptivité par un traitement arsénical, ainsi que l'a rapporté notre Maître Gastinel [116].

Les réinoculations expérimentales et les facteurs modifiant leurs résultats

De tout ce qui précède, on peut déjà déduire le caractère limité et contingent de l'immunité syphilitique ; elle ne s'exercerait en général que vis-à-vis d'une souche donnée et se présenterait surtout comme un état réfractaire du tégument.

Mais il y a plus et la contingence du phénomène

d'immunité s'affirme encore dans le temps et aussi à l'égard de la dose virulente utilisée.

1° TEMPS ÉCOULÉ ENTRE LA PRIMO-INFECTION ET LA
SUPERINFECTION :

En effet, il ne faudrait pas déduire d'un état de résistance constaté chez un lapin, qu'il s'agit là d'une acquisition définitive et stable, car l'animal peut à nouveau présenter une phase de sensibilité. Et nombreux sont les auteurs qui ont fixé à huit ou dix mois la durée de l'état réfractaire. Un animal suivi au laboratoire a pu être réinoculé positivement au 405^e jour de sa primo-infection et cela après des échecs antérieurs nombreux [110].

2° RÔLE DE LA QUANTITÉ DE VIRUS DANS LA SUPERINFECTION :

D'autre part, l'immunité syphilitique peut être vaincue par la dose de virus introduite. C'est ainsi que certains auteurs (Honda, Matsumoto) ont montré qu'en fait cet état réfractaire n'avait une valeur que pour une quantité donnée de tréponèmes ; le délai de 90 jours pourrait être par suite reculé jusqu'à 918 jours grâce à l'emploi d'un matériel plus abondant en spirochètes, quoique de germe homologue. Matsumoto et Kato purent ainsi mesurer quantitativement le degré de l'immunité, montrant que celle-ci augmente jusqu'à l'installation d'un certain état réfractaire susceptible cependant d'être annihilé grâce à l'utilisation d'un matériel plus riche en virus [222].

3° AUTRES FACTEURS :

A côté de ces facteurs principaux que nous avons été amené à décrire ici, il en existe de nombreux autres que nous allons résumer seulement brièvement :

Nous n'insisterons pas à nouveau sur le rôle joué par le matériel utilisé, *homologue* ou *hétérologue*. A vrai dire, certains auteurs (Manteufel) n'estiment pas que la variété homologue ou hétérologue du virus ait une influence aussi étendue sur le caractère des réinoculations. Cependant, toutes les recherches effectuées au centre de la Faculté ont, répétons-le, manifestement démontré la réceptivité très prolongée d'un animal à l'égard d'une souche nouvelle. Citons le rôle joué par la *qualité* du matériel utilisé (variété des souches, etc...).
— *Intensité de la première infection* :

L'intensité du chancre de primo-inoculation est également de grande importance. Ainsi un syphilome largement développé paraît provoquer un état réfractaire cutané avec plus de netteté que si la lésion initiale était de minime dimension.

Sa *durée* serait aussi un facteur capital et il serait même indispensable que la lésion initiale évoluât un certain temps pour déterminer l'immunité-chancre. Aussi l'excrète précoce du syphilome retarderait non seulement le délai d'apparition de ce phénomène inhibiteur mais aussi la positivité de la réaction de Meinicke.

— *Traitement dit « stérilisant »* :

Dans les cas de réinoculation après traitement, il ne faut pas négliger non plus l'influence du *temps écoulé entre la guérison et la réinfection*. Et c'est ainsi que Matsumoto [222] a montré que l'immunité-chancre acquise par des lapins pendant leur première infection et avant la mise en jeu du traitement effectué du 154^e jour au 230^e jour, survit à la stérilisation de leur organisme mais seulement pendant une durée éphémère (moins de six mois).

— *Traitement insuffisant :*

Enfin, si au lieu de ces traitements stérilisants, on injecte des doses subcuratives, les réinoculations effectuées pendant la période correspondante à l'immunité-chancro ne donnent que des échecs (Adachi), du moins en ce qui concerne les signes manifestes.

Mais toutefois Brown, Pearce et Frei pensent que dans ces cas on peut obtenir une lésion de superinfection. Bien plus, l'auteur américain pense que ce traitement substérilisant, à condition qu'il soit précoce, ainsi que d'ailleurs la réinoculation, empêcherait provisoirement l'apparition de l'immunité-chancro et déterminerait au contraire un certain état de sensibilisation se traduisant par des lésions de superinfection plus étendues et plus ulcéreuses que lors de la première atteinte. Mais ce phénomène diminuerait rapidement au fur et à mesure que se développe l'état réfractaire qui ne serait donc en fait que retardé.

Tels sont très brièvement rapportés quelques-uns des résultats fournis par l'expérimentation sur l'immunité dans la syphilis expérimentale du lapin.

CHAPITRE II

NATURE DE L'IMMUNITÉ SYPHILITIQUE

SOMMAIRE : *Les doctrines de Neisser-Kolle et de Chesney-Kemp. — Critiques et discussions de ces théories. — Travaux récents sur la nature de l'immunité syphilitique.*

LES OPPOSITIONS DE DOCTRINE

Nous venons de voir quels multiples aspects pouvaient revêtir l'immunité syphilitique chez les lapins, et combien nombreux étaient les facteurs influençant son apparition. Aussi, n'y a-t-il rien de surprenant à ce que, au sujet de son interprétation, de profondes controverses fussent soulevées. Pour la facilité de l'exposition ultérieure de notre sujet, nous nous trouvons amené à passer ici rapidement en revue les diverses conceptions émises par les principales écoles et les critiques qui leur ont été opposées.

Tout d'abord, rappelons qu'en décrivant les conditions de survenue de cet état réfractaire chez le lapin, nous avons montré que cette *immunité-chancere* n'impliquait pas l'impossibilité pour les spirochètes récemment apportés de venir envahir l'organisme.

I. — Théorie de Neisser et Kolle

En 1911 et déjà même en 1908, Neisser [234, 235] avait établi que l'absence de réactivité du tégument

devait être dissociée d'un phénomène d'immunité vraie qui pour lui n'existait pas dans la syphilis. Il s'agirait seulement d'une prémunition liée au fait que perdure dans l'organisme le parasite tréponémique.

Qu'il vienne à disparaître et dès lors l'infection cessant, il est loisible de provoquer une deuxième infection qui sera caractérisée par un syphilome.

Cette théorie fut d'ailleurs reprise et défendue principalement par Kolle et Prigge [152, 153, 154, 156, 158], puis Bessemans [31, 36] et ses élèves, en Belgique. Pour ces auteurs, la non-réinoculabilité des lapins est due à la persistance dans l'organisme du germe spécifique. Par contre, l'apparition d'un deuxième chancre après un second apport infectant viendrait prouver que le virus avait antérieurement disparu. Ce serait donc là seulement une *immunité d'infection* [160, 161], selon le terme proposé par l'auteur allemand. La possibilité de provoquer un nouvel accident cutané tiendrait donc lieu de test de guérison. Seul le traitement précocé serait capable alors de stériliser l'animal infecté tandis que le traitement tardif, laissant toujours subsister le parasite en un point quelconque de l'organisme, ne permettrait pas d'obtenir une réinoculation positive apparente.

Cette théorie ne fut pas d'ailleurs sans soulever de nombreuses critiques. Tout d'abord, notons que pour Matsumoto [222] il ne semblerait pas qu'une action thérapeutique faite dans les 60 premiers jours

de la primo-infection permette à l'animal de récupérer le même état réceptif qu'auparavant, à en juger par les résultats obtenus par les inoculations intra-veineuses virulentes. En effet, dans les expériences relatées par cet auteur, dans de telles conditions il n'aurait jamais pu provoquer de lésions généralisées contrairement aux remarques faites parallèlement chez des animaux témoins. Expériences que nous n'avons pu reproduire au laboratoire n'ayant jamais observé de semblables accidents chez des animaux neufs et infectés par la voie vasculaire.

II. — Théorie de Chesney et Kemp

Mais surtout à cette conception allemande s'oppose la théorie américaine soutenue par Chesney et Kemp [79, 80, 81, 254]. Pour ces auteurs, il s'agirait d'une *immunité vraie* et acquise. A l'appui de leur thèse, ils apportent comme preuve de guérison, non plus la possibilité de provoquer un nouveau chancre, mais le passage négatif des ganglions ou des organes à un animal réceptif. Et c'est ainsi qu'ils montrent que le traitement, même tardif, pourrait très bien stériliser l'animal. D'autre part, constatant avec Kolle et de nombreux auteurs, que l'on peut obtenir une réinoculation manifeste après traitement précoce, alors qu'elle est en général vainement tentée après thérapeutique tardive, les expérimentateurs

américains pensent que dans le premier cas l'immunité ne s'est pas encore constituée, ce qui permet d'obtenir des réinoculations positives, tandis que dans le deuxième cas une immunité acquise a pu s'établir consécutivement à la première infection de telle sorte que les spirochètes secondairement introduits ont été détruits [78].

III. — Critique et discussion entre ces deux doctrines

Ces deux doctrines ont soulevé et soulèvent encore une longue controverse.

RÉPONSE DE KOLLE ET PRIGGE [162, 163]. — Kolle et Prigge répondirent aux expériences de Chesney en apportant les résultats fournis par des lapins traités tardivement et réinoculés 6 mois après. Les animaux se montrèrent apparemment réfractaires à un nouveau passage ; toutefois le transfert de leurs ganglions aux animaux réceptifs prouva leur virulence. Or cette infectiosité, pensaient-ils, était bien due aux tréponèmes récemment insérés, puisque, pour ces auteurs, un traitement même non stérilisant suffisait à faire disparaître le tréponème du système lymphatique : opinion d'ailleurs sur laquelle ces mêmes expérimentateurs sont dernièrement revenus.

En effet, ils constatèrent que, si l'on obtenait bien une avirulence lymphatique, prouvée par le transfert aux animaux réceptifs en utilisant une dose forte

(0 gr. 10 par kg.) ou moyenne (0 gr. 03) de salvarsan, on ne pouvait espérer de semblables résultats avec des doses faibles (0 gr. 01 par kg.). Mais de toute façon, pour l'auteur allemand, on ne peut parler de stérilisation puisque les passages ganglionnaires négatifs n'excluent pas la possibilité pour l'organisme d'héberger encore quelque part des spirochètes, d'où l'absence constante de chancre de réinoculation même 13 mois après l'action thérapeutique. Ayant alors repris ces mêmes expériences avec des doses fortes et moyennes, ils en arrivèrent néanmoins aux mêmes conclusions.

Donc, pour Kolle et Prigge, ces animaux quoique étant bien dans les conditions expérimentales requises pour appuyer la théorie de Chesney et Kemp, ne prouvèrent pas l'existence d'un état réfractaire au virus puisqu'ils présentèrent une syphilis asymptomatique. Il ne s'agirait donc pas là d'une réinfection mais plutôt d'une *superinfection asymptomatique* (Kolle et Schlossberger) [157, 160].

RÉPONSE DE CHESNEY ET KEMP [82, 83]. — Mais Chesney et Kemp, réinoculant des lapins peu de temps après la fin du traitement tardif, montrèrent que le passage ganglionnaire de ces animaux se révèle avirulent, preuve de l'existence d'une immunité acquise antérieurement.

Critique de ces théories

N'y a-t-il pas lieu de penser, avec beaucoup d'auteurs, que dans cette discussion tout dépend du mo-

ment où les réinoculations sont effectuées. C'est en somme une question de temps. Or nous avons vu que, dans la plupart des cas, cette immunité a une durée extrêmement éphémère. De telle sorte qu'on est en droit de se demander avec Matsumoto [222], si Kolle dans ses observations n'avait pas dépassé le temps pendant lequel l'immunité acquise par l'animal était encore en activité.

Par contre Chesney et Kemp ont peut-être opéré à une période où les lapins présentaient encore une immunité acquise. Ce que viendraient confirmer les travaux de Grossmann [135] prouvant le caractère transitoire de cet état réfractaire.

Toutes ces expériences ont été reprises par de nombreux auteurs durant ces dernières années et sembleraient venir étayer l'hypothèse émise par Matsumoto. Vu l'intérêt qu'elles offrent nous pensons devoir y insister ici.

Tout d'abord, il est certain que l'état de guérison d'un sujet ne saurait se baser uniquement sur le test proposé au début par Kolle et que le passage des organes à un animal réceptif paraît indispensable.

Des expérimentateurs n'ont-ils pas réussi à obtenir des lésions typiques plus ou moins dégradées chez des animaux réinoculés après traitement tardif ?

D'autre part, citons rapidement les travaux de Misaizu [229, 230] qui réussit à mettre en évidence l'existence d'une légère immunité apparaissant du 30^e au 35^e jour après la primo-infection pour s'inten-

sifier ultérieurement. Dans ces protocoles, les lapins avaient été traités du 30^e au 636^e jour et les réinoculations faites par voie intraveineuse.

Mais il y a plus : toute cause d'erreur étant évitée en laissant un certain laps de temps entre la réinoculation et la dernière injection de novarsénobenzol, des propriétés immunisantes auraient pu être mises en évidence, en particulier par Manteufel et Breinl.

En effet, dans leurs expériences, Manteufel et Herzberg [219] ayant obtenu des résultats exactement semblables et proportionnels à ceux de Kolle en déduisirent néanmoins des conclusions absolument opposées. Pour ces auteurs, l'avirulence des ganglions passés aux animaux réceptifs est une preuve certaine de la stérilisation de l'organisme. L'hypothèse de Kolle selon laquelle il persisterait toujours, en un point quelconque des spirochètes, ne lui paraît ni soutenable, ni prouvée par les faits. Donc, le traitement même tardif, pourrait, à condition d'employer des doses suffisantes, déterminer une guérison réelle. Ayant ainsi réinoculé 21 lapins, 4 à 5 mois après la dernière injection de salvarsan, Manteufel et Herzberg observèrent 13 lapins dont les ganglions restèrent avirulents ; 8 dont les passages ganglionnaires se montrèrent virulents.

Aussi les auteurs conclurent-ils, non seulement de leurs protocoles personnels mais également de ceux rapportés par Kolle (que nous avons vus plus haut)

qu'il existe sans nul doute une immunité réelle chez les $\frac{2}{3}$ des animaux mis ainsi en expérience et que le $\frac{1}{3}$ d'échecs, c'est-à-dire ayant présenté des ganglions virulents après réinoculation, ne pouvait être attribué qu'à l'intervention de facteurs particuliers. Rien pour ces auteurs ne leur permet donc d'admettre les conclusions de Kolle.

Breinl [68] de son côté, poursuivit de semblables recherches, mais toutefois en effectuant les réinoculations post-thérapeutiques à des périodes différentes. Il put constater qu'une fois sur huit les ganglions se montraient virulents par passage aux animaux réceptifs lorsque la réinfection avait été faite 5 à 6 mois après la dernière injection de salvarsan et 5 fois sur 7 dans les cas où cet intervalle fut de 11 à 17 mois. De ces expériences, il découlerait pour l'auteur allemand, qu'il y aurait bien une immunité au cours de la syphilis expérimentale du lapin. Celle-ci, constituée lors de la fin du chancre, pourrait s'accroître encore durant la période de latence. Elle persisterait donc quelque temps après la stérilisation de l'organisme par le traitement, comme le prouverait la destruction des tréponèmes réinoculés, mise en évidence par le passage négatif d'un très grand nombre d'organes. Mais cette immunité n'aurait qu'une durée éphémère (1 an, 1 an $\frac{1}{2}$ environ). Quant à l'immunité-chancre (anergie cutanée) elle aurait une durée plus prolongée mais s'effacerait elle aussi, jusqu'à la réapparition de l'état réceptif antérieur.

*
* *

En fait, le problème de la nature intime de l'immunité est très loin d'être tranché actuellement. Et nous pourrions ici reprendre les conclusions que notre Maître Gastinel avec Pulvéris écrivaient à la fin d'un article sur l'immunité dans la syphilis expérimentale [116]: « *Bornons-nous à dire que nos recherches, conformes aux résultats de Breinl et Wagner, nous amènent à schématiser sous les aspects suivants l'immunité dans la syphilis expérimentale du lapin. Tantôt elle sera totale, ne tolérant aucune survie des tréponèmes réinoculés qui disparaissent du lieu d'apport; tantôt suffisante pour empêcher la formation d'un syphilome (immunité-chancro) elle ne pourra cependant arrêter la pénétration du virus gagnant le ganglion. Tantôt la réinoculation n'aboutira qu'à des lésions dégradées, plus ou moins fugaces et pouvant s'accompagner ou non de l'infectiosité ganglionnaire.* » Cette immunité se présente donc avec des intensités tellement variables, elle est sujette à un si grand nombre de facteurs, elle est en réalité si parcellaire et éphémère qu'on peut même être en droit de se demander dans quelle mesure elle existe réellement.

CHAPITRE III

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ

RECHERCHES SUR L'IMMUNITÉ REGIONALE

SOMMAIRE : *Immunité humorale et processus histogène immunitaire. — Recherches sur l'état réfractaire régional. — Faits expérimentaux : immunité régionale chez les animaux antérieurement traités et non traités.*

Nous venons de voir dans le chapitre précédent toute la complexité du problème de la nature de cette immunité, problème que de nombreuses écoles ont cherché à élucider. Mais de toutes les conceptions qui ont été émises jusqu'à ce jour, aucune ne peut vraiment expliquer les multiples faits expérimentaux; bien plus, certaines de ces hypothèses semblent à l'heure actuelle invérifiables. Par contre, la question du mécanisme d'une telle immunité nous apparaît sous un aspect moins controversé, du fait même qu'elle se trouve peut-être plus facilement abordable à nos moyens d'investigation.

Aussi passerons-nous rapidement en revue les diverses théories qui là encore sont venues s'affronter, pour insister davantage sur la question qui nous intéresse plus particulièrement ici : l'immunité régionale.

I. — Immunité humorale

Tout d'abord certains auteurs [282] ont pensé que cet état réfractaire pouvait être dû à un phénomène humoral (Ebersson, Rai et Yoshida). Récemment Tani, Saito et Funada [280] ont montré qu'il existait dans le sérum de lapin syphilitique des propriétés spirochéticides qu'il était possible de mettre en évidence [211].

Mais en fait, de l'avis de la plupart des expérimentateurs, on ne peut attribuer un rôle vraiment très important aux anticorps dont la présence dans le sang circulant ne se manifeste d'ailleurs que d'une façon très inconstante et le plus souvent même avec peu de netteté. Nous avons vu d'autre part qu'il existait des superinfections asymptomatiques prouvant qu'un tréponème de réinoculation pouvait envahir l'organisme malgré la résistance tégumentaire acquise susceptible d'empêcher la constitution d'un chancre.

II. — Processus histogène immunitaire **Etat réfractaire régional**

Devant ce fait, force nous est donc d'envisager la nature cellulaire ou mieux histogène de l'immunité. Nous avons vu déjà dans le chapitre précédent le rôle capital que jouaient la durée et l'intensité même de l'accident initial dans l'établissement de cet état réfractaire. Nous pourrions citer encore, pour bien mettre en évidence le rôle du processus tissulaire

daus la constitution de cette immunité, les expériences réalisées par Stempel montrant la nécessité d'une atteinte cutanée pour le développement de ce phénomène inhibiteur. Enfin, ainsi que Brandt [66] l'avait constaté, l'arrêt de croissance d'un syphilome vient prouver l'existence d'un certain état réfractaire qui, sans doute, limite l'infiltrat dans son extension mais n'empêche pas pour cela les tréponèmes d'envahir l'organisme.

Au laboratoire de bactériologie, notre Maître Gastinel et Pulvéris entreprirent toute une série de travaux en vue de rechercher l'existence d'une immunité régionale, c'est-à-dire de voir si l'immunité syphilitique se trouvait ou non acquise simultanément sur toute l'étendue des téguments [114, 116]. Déjà Krauss et Volk [168] avaient antérieurement étudié ce problème et pensaient que l'état réfractaire naît au point d'inoculation du virus pour s'étendre de proche en proche. Conception partagée également par Neisser et aussi par Gaucher. Toutefois les observations de Marcel Pinard [246] sur l'homme ne paraissaient pas devoir confirmer ces vues. Mais il faut remarquer que les investigations de cet auteur n'avaient porté que durant une période ne dépassant pas 31 jours. Et l'on est en droit alors de se demander si dans ces cas l'immunité-chancre était réellement constituée, du moins si on en juge comparativement à nos connaissances sur la syphilis expérimentale du lapin.

Les quelques études pratiquées sur l'animal, anté-

rieurement à celles que nous rapportons, donnèrent la plupart des résultats assez contradictoires (Uhlenhuth et Mulzer, Tomaszewski, Brown et Pearce). D'après les statistiques rapportées par Adachi, 50 % des lapins inoculés sur la cornée se montrèrent encore réceptifs, 46 à 109 jours après pour une superinfection scrotale. Mais en cas de primo-inoculation testiculaire, la superinfection oculaire manifeste ne fut plus que de 27 %. Aussi pense-t-il que la lésion testiculo-scrotale confirme mieux l'immunité que celle de l'œil.

Les recherches effectuées au centre de syphiligraphie de la Faculté ont donné des résultats un peu moindres : 10 % seulement des animaux primo-infectés par voie scrotale et réinoculés sur la cornée présentèrent un état réceptif du 71^e au 149^e jour.

Mais de réponses si différentes on ne peut vraiment tirer de conclusions pour l'étude de l'immunité locale si ce n'est la plus ou moins grande extension de cet état réfractaire.

Par contre, les investigations effectuées parallèlement à celles de Yoshida [304] par Gastinel et Pulvéris ont porté principalement sur le fait de savoir si cette immunité syphilitique n'était pas tout d'abord limitée et régionale.

Précisons bien, avec ces derniers, que le terme d'immunité locale n'est pas ici employé dans le sens que lui a donné Besredka, voulant entendre ainsi la non-réceptivité des seules cellules sensibles pour un germe donné. Aussi est-il préférable peut-être d'uti-

liser l'expression d'immunité régionale, comprenant par là avec Bessemans et de Potter la prémunition antisypilitique (chez les lapins dans nos expériences) mise en évidence par les réinoculations au point du chancre initial.

III. — Faits expérimentaux

Dans ce but une première série de recherches fut entreprise au laboratoire sur des animaux traités.

A. — Immunité régionale chez des animaux antérieurement traités.

Trente-deux lapins ont été d'abord inoculés sous le scrotum d'un seul côté : un chancre caractérisé ayant apparu, ils furent traités du 28^e au 190^e jour de leur primo-inoculation selon la technique suivante : 6 injections intra-veineuses de néosalvarsan à intervalle de 6 jours à la dose de 0 gr. 04 par kg.

Trois semaines après la dernière application thérapeutique, alors que la lésion primaire avait totalement disparu sans laisser aucune trace visible, des réinoculations furent effectuées bilatéralement par voie scrotale avec du matériel virulent prouvé par des passages témoins sur des animaux neufs. Notons qu'après l'action du traitement, la réaction de Meinicke était devenue négative ; et que l'insertion des fragments de part et d'autre, fut faite dans des conditions exactement analogues dans chaque cas.

Les 19 lapins, parvenus au terme de l'expérience,

furent observés régulièrement en vue de déceler les phénomènes qui se produiraient au niveau des deux sacs scrotaux. Sur ce lot : on put remarquer chez 3 animaux une immunité tégumentaire complète, c'est-à-dire, malgré la nouvelle insertion virulente bilatérale, aucun accident *in situ* ne put être révélé et cela malgré des traitements pratiqués à des dates très différentes (44^e, 47^e et 190^e jour). Les deux greffons se résorbèrent aussi vite à droite qu'à gauche. Chez 2 lapins on observa très nettement les caractères d'une immunité régionale au lieu de la primo-inoculation. En ce point les fragments insérés disparurent rapidement tandis que du côté opposé on constata l'apparition d'un syphilome typique. Dans ces cas les traitements avaient été appliqués du 27^e au 133^e jour. Enfin les 14 autres lapins présentèrent des différences évolutives très marquées.

Ou bien le greffon inoculé au siège du premier chancre se résorbe rapidement et complètement tandis que sous l'autre scrotum il met une dizaine de jours à disparaître.

Ou bien au siège de la première insertion apparaît une réaction locale à début brusque, à évolution rapide et ne laissant à sa suite aucune trace de fragment alors que le matériel introduit dans la région symétrique subsiste encore.

Ou bien apparaît à droite comme à gauche une petite nodosité riche en tréponèmes mais très atténuée au lieu déjà infecté, tandis qu'elle persiste une quinzaine de jours sur l'autre scrotum.

Enfin dans certains cas on a pu constater l'éclosion d'un chancre caractéristique du côté neuf, et seulement une légère érosion ou une petite nodosité contenant de nombreux tréponèmes au siège de la primo-inoculation. Toutes ces expériences furent faites avec une souche *homologue*.

De semblables investigations furent effectuées en utilisant une souche *hétérologue*. Dans ces cas les deux scrotums réagirent à l'hétéro-virus nouvellement inséré mais toutefois le temps d'incubation fut plus court, l'intensité des lésions moindre et leur durée plus brève dans la région primitivement infectée que du côté opposé.

B. — Immunité régionale chez les animaux non traités.

Dans une deuxième série d'investigations avec le Professeur-agrégé Gastinel et Pulvéris, chez des animaux ayant présenté un syphilome unilatéral et n'ayant subi aucun traitement ultérieur, nous nous sommes efforcés de préciser le comportement de greffons virulents, secondairement insérés sous chaque scrotum et à des dates différentes.

Ces expériences furent menées avec des souches *homologues*, et *hétérologues*.

a) RÉINOCULATION AVEC SOUCHE HOMOLOGUE

La plupart de nos recherches portent sur des lapins dont les inoculations furent effectuées toujours avec une souche *homologue* mais dans des délais pouvant aller jusqu'au 200^e jour.

Evolution des fragments : nous avons constaté alors des modalités différentes dans l'évolution des fragments :

1° Dans des cas, assez rares il est vrai, ceux-ci introduits sous chaque scrotum présentent une involution identique pour aboutir à une résorption simultanée. Témoin le protocole suivant :

Lapin 71 : Inoculation sous-scrotale *droite* le 10 octobre 1933, souche H. Présente un syphilome.

Réinoculé au 160^e jour, *bilatéralement* même voie, même souche ; les fragments sont complètement résorbés en 18 jours sans qu'il ait été possible à aucun moment de saisir entre eux quelque différence évolutive.

2° Beaucoup plus souvent on peut noter des dissemblances frappantes entre le comportement du greffon du côté primo-inoculé et celui antérieurement indemne. Au niveau du siège du premier chancre le fragment inséré subit une régression rapide tandis que au lieu opposé celle-ci dure plus longtemps.

Lapin 100 : Inoculé à *droite* le 21 octobre 1933, souche H; présente un syphilome scrotal. Réinoculé 110 jours après, sous *chaque scrotum* avec la même souche. On note la disparition totale du fragment droit en 11 jours alors que le gauche demeure perceptible jusqu'au 40^e jour.

3° Chez d'autres animaux, nous avons pu constater avec une particulière netteté le phénomène de l'immunité régionale. Ces cas se rencontrent principalement lorsque la deuxième inoculation a été pratiquée avant le 100^e jour.

En opérant de la sorte sur des lapins encore porteurs d'un syphilome à sa phase régressive, on peut déjà saisir, en utilisant le même virus, l'existence d'un état réfractaire local, tandis que ne s'est pas encore installée l'immunité-chancrè, à en juger par la réceptivité conservée à l'égard de l'inoculation effectuée sous le scrotum du côté opposé. Nous citerons comme exemple le protocole suivant :

Lapin C 30 : Inoculation sous-scrotaie *droite*, souche H. Syphilome non ulcéré.

Réinoculation *bilatérale* sous-scrotaie le 45^e jour, même souche ; la lésion de primo-inoculation est encore en pleine évolution. De ce côté le fragment inséré se résorbe et disparaît rapidement ; au point opposé, développement d'un gros chancre qui a pu ultérieurement être biopsié à deux reprises pour servir de matériel de passage.

Mais il est très difficile d'apprécier de semblables résultats par suite de la lésion initiale persistante qui masque souvent l'évolution du fragment. D'autre part, on pourrait se demander si chez des animaux non traités, l'inoculation syphilomateuse à une époque plus tardive ne rencontrerait pas un état réfractaire déjà constitué et étendu. Or l'expérimentation prouve que l'on peut noter la complète réceptivité du côté neuf, s'opposant à l'immunité régionale de la zone primitivement atteinte et cela jusqu'à une date éloignée. Témoins les résultats suivants :

Lapin 33 : Inoculé sous le scrotum *droit* le 13 février 1934, souche H ; présente un syphilome. Réinoculé avec la même souche *bilatéralement* 85 jours après ; offre un chancre gauche tandis que le greffon droit n'évolue pas.

Lapin 35 : Inoculation scrotale *droite* le 12 décembre 1933, présente un syphilome ; réinoculé *bilatéralement* au 197^e jour avec la même souche, présente à gauche un syphilome, à droite résorption rapide du fragment.

4^e Dans certains cas enfin la réinoculation dans le scrotum non antérieurement atteint détermine un accident dégradé à type de nodule syphilomateux dont l'évolution est raccourcie, tandis que s'effectue une résorption totale de la greffe insérée du côté opposé.

Lapin 32 : Inoculé sous le scrotum *droit* le 13 février 1934, souche H : chancre. Au 117^e jour il est réinoculé *bilatéralement* par la même voie, même souche. Le fragment droit se résorbe totalement en une huitaine de jours, celui de gauche donne naissance à un petit syphilome constitué en 14 jours et évoluant rapidement vers la résorption totale.

De ces faits que nous venons de relater, nous pouvons conclure qu'il existe une différence très marquée entre le point où a siégé le premier chancre et le côté non infecté primitivement. Au lieu de la lésion initiale nous avons pu constater que le matériel inséré en second apport n'évoluait pas et se résorbait sans déterminer aucune altération apparente : il s'agit bien là d'une immunité régionale. Sur l'autre scrotum, deux éventualités peuvent se présenter : ou bien on note une immunité totale déjà généralisée, empêchant l'évolution du greffon, ou bien la réceptivité est encore conservée. *Mais ce sont là les deux conditions extrêmes, et il faut bien reconnaître qu'entre ces deux termes toutes les étapes intermédiaires peuvent être observées, représentées par exemple soit*

par la régression plus lente du fragment, soit par l'apparition d'une lésion avortée, écourtée dans son incubation et rapide dans son évolution.

Examen histologique des greffons : Nous avons, avec la collaboration de Delarue, étudié comparativement l'histologie de ces fragments de syphilomes introduits à distance ou à l'endroit même où a siégé le premier chancre. En voici quelques protocoles :

Lapin D 100 : Les greffons *bilatéraux* sont insérés chez un animal ayant présenté un chancre *droit* et dont l'infection initiale remonte à 139 jours. Ils sont ensuite prélevés au 7^e jour.

— Fragment droit (côté déjà atteint) : tissu conjonctif œdémateux semé de plasmons périvasculaires.

— Fragment gauche : plasmons diffus et sclérosés avec phénomène de nécrobiose très importante.

Lapin D 8 : Syphilome *droit* spontanément disparu. Insertion *bilatérale* de fragments au 97^e jour. Les greffons sont prélevés au 17^e jour.

— Greffon droit (siège du chancre antérieur) : sclérose jeune en voie d'active prolifération. Infiltration inflammatoire diffuse plasmocytaire avec nodules périvasculaires. Lésions vasculaires : épaissement pariétal, métamorphose de l'endothélium, grosse infiltration de cellules éosinophiles.

— Greffon gauche : architecture générale semblable mais avec nécrose et histolyse.

Lapin 41 : Animal ayant été porteur d'un syphilome *droit*, réinoculé au 85^e jour sous *chaque scrotum*. Prélèvement au 9^e jour.

— Greffon droit (côté déjà infecté) : tissu de granulation presque exclusivement constitué par des plasmocytes avec

proliférations conjonctives jeunes et vaisseaux de néoformation inflammatoire centrés par un tissu conjonctif lâche avec œdème.

— Greffon gauche : fragment plus volumineux, image histologique identique mais avec processus de nécrose et d'histolyse.

Il résulte de ces examens que le matériel inséré au niveau du premier chancre et prélevé à des dates variables jusqu'au 17^e jour, subit une régression scléreuse rapide alors que le fragment siégeant au côté opposé présente principalement des lésions de nécrose et d'histolyse.

Quant à l'imprégnation argentique par la méthode de Diéterlé, malgré des prélèvements effectués à des dates différentes (7^e, 9^e, 12^e et 17^e jours de leur insertion), nous n'avons pu découvrir de spirochètes, du moins dans leur morphologie certaine. Toutefois, sur quelques coupes nous avons observé des aspects rappelant les formes filamenteuses décrites par Nyka et dont nous avons parlé précédemment.

Virulence des greffons : Enfin, il nous a paru intéressant de rechercher, devant la constatation de ces faits, si cet état réfractaire régional était dû à une nouvelle propriété des tissus susceptible de stériliser plus ou moins rapidement le greffon ou bien à un nouvel état de « non-réceptivité » histogène.

A cet effet, nous avons prélevé les fragments nouvellement insérés bilatéralement sous le scrotum d'animaux ayant offert un syphilome unilatéral et

les avons passés à des lapins neufs. On pratiqua cette ablation entre le 3^e et le 17^e jour après leur insertion sous-scrotales, sur 12 lapins dont la primo-inoculation remontait entre le 60^e et le 197^e jour. Nous avons ainsi pu remarquer que jusqu'au 8^e jour les greffons prélevés de l'un ou l'autre côté restaient virulents, comme le prouvait leur transfert à l'animal neuf. Mais franchi ce délai, ils se sont toujours révélés stériles.

b) RÉINOCULATION AVEC SOUCHE HÉTÉROLOGUE

Enfin, des recherches semblables à celles dont nous venons de rapporter les protocoles furent effectuées chez des animaux syphilisés par voie sous-scrotales d'un seul côté mais réinoculés bilatéralement avec une souche hétérologue et sans avoir été traités au préalable.

Nous avons remarqué alors du côté neuf l'apparition d'un chancre typique, tandis qu'au siège de l'ancien syphilome, il existait bien également un état réfractaire comme le prouvait l'absence de toute lésion apparente.

Exemple :

Lapin A 8 : Inoculation sous-scrotales *droite*, souche Truffi. Chancre. Réinoculation *bilatérale* sous-scrotales le 181^e jour, souche Truffi. Aucune lésion clinique. Deuxième réinoculation *bilatérale* au 234^e jour avec souche H (hétérologue). Côté où a siégé le premier chancre : pas de lésion clinique ; côté opposé (gauche) : gros chancre.

Lapin A 72 : Inoculation sous-scrotales *gauche*, souche Truffi. Chancre. Réinoculation *bilatérale* sous-scrotales le 130^e

jour, souche H (hétérologue). Côté déjà inoculé : aucune réponse clinique; côté opposé (droit) : gros chancre.

Mais parfois la nouvelle insertion hétérologue détermine un accident bilatéral mais dont l'évolution est bien différente. Ainsi on peut voir au siège du premier chancre une petite lésion dégradée alors que du côté opposé apparaît un syphilome typique.

Exemple :

Lapin A 73 : Inoculation sous-scrotaie *droite*, souche Truffi. Chancre. Réinoculation au 116^e jour, *bilatérale*, même voie, souche H (hétérologue). Côté où a siégé le premier chancre : très petit nodule peu évolutif ; côté opposé (gauche) : gros chancre.

Il semble donc que l'utilisation d'un virus hétérologue chez des animaux antérieurement syphilités, peut aussi bien mettre en évidence l'existence d'une immunité régionale.

*
* *

De tous ces protocoles, il nous semble tout d'abord que nous pouvons en tirer quelques déductions dont certaines nous paraissent évidentes :

En effet, toutes nos observations viennent confirmer une fois de plus le rôle si important joué par les tissus dans le mécanisme de l'immunité. Mais ce n'est pas là le but précis de nos recherches.

Bien plus, il est intéressant d'insister ici sur la manière dont se constitue cet état réfractaire. Loin d'être une nouvelle propriété acquise d'emblée par

tout l'ensemble du revêtement cutané, les expériences que nous relatons plus haut nous permettent de penser qu'il s'agit bien là d'un *processus à point de départ régional*. Et c'est ainsi que nous avons pu noter des réponses fort différentes en comparant l'évolution des fragments réinoculés au point de la première infection ou sur le côté opposé.

1° Alors que la zone antérieurement inoculée offre un état réfractaire au nouvel apport virulent, le scrotum neuf demeure en état réceptif et peut alors être le siège d'un syphilome des plus typiques.

2° Mais en dehors de cette réponse à caractère diamétralement opposé à droite et à gauche, il est possible de constater des formes moins tranchées caractérisées toujours par l'immunité régionale du point primitivement infecté tandis que l'autre réinoculation sous-scrotale aboutit à des lésions plus ou moins dégradées mais témoignant d'un processus évolutif non douteux.

3° Ces constatations peuvent être faites jusqu'à des délais assez éloignés, surtout lorsqu'on opère avec une souche hétérologue.

4° L'étude des processus immunitaires chez les animaux traités dénote que la région primo-inoculée est la dernière à récupérer sa réceptivité après l'acte thérapeutique.

5° Il est donc indispensable, ainsi que nous l'avons montré au chapitre sur les aspects de l'immunité, de bien préciser, quand on parle de la prémunition syphilitique, les conditions dans lesquelles on observe les résultats d'un second apport virulent.

CHAPITRE IV

LES PHÉNOMÈNES ALLERGIQUES DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

LE RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VEGETATIF

SOMMAIRE : *I. Les phénomènes de sensibilisation allergique chez l'homme : caractères des lésions tertiaires. Caractères des lésions de superinfection aux différentes phases de la syphilis. Réactions intradermiques aux produits tréponémiques. Théorie de Dujardin. — II. Les phénomènes de sensibilisation allergique chez les animaux. Recherches des réactions à la luétine. Superinfection chez les animaux et phénomènes allergiques. — III. Rapports de l'allergie et de l'immunité. Le rôle du système neuro-végétatif.*

Les différentes recherches que nous venons de rapporter nous montrent combien l'immunité syphilitique doit être envisagée dans un sens assez restreint. C'est ainsi que nous avons vu les multiples facteurs influençant son apparition et l'extrême difficulté que l'on peut rencontrer en voulant préciser la nature intime de cet état réfractaire. D'autre part, l'étude de son mécanisme nous a montré que, sans peut-être nier totalement l'existence d'une action humorale, il faut considérer que le processus tissulaire joue un rôle primordial. Nous nous trouvons donc en présence d'un phénomène particulièrement variable dans sa durée, son intensité et son étendue, de nature histogène, d'apparition progressive, déterminant une non réceptivité cellulaire et valable surtout pour une souche homologue.

Mais ne pourrait-on pousser plus avant l'interprétation d'une telle immunité à caractère si contingent ?

I. — Phénomènes de sensibilisation allergique chez l'homme

En effet, au cours des investigations effectuées aux différentes phases de la syphilis humaine, on trouve des rapports indéniables existant entre ce processus immunitaire histogène et certains faits témoignant d'un état de sensibilisation tissulaire.

Sans entrer dans les détails des arguments que l'on peut invoquer ici nous exposerons rapidement les résultats obtenus.

A. — Caractères des lésions de tertiarisme.

Tout d'abord, on sait que l'aspect même des lésions du tertiarisme ont pu les faire assimiler par plus d'un auteur à un véritable phénomène de Koch. Et à ce sujet, rappelons la phrase de Bordet [64] : « Il semble hors de doute que, dans la syphilis, intervient également une hypersensibilité comparable à celle des tuberculeux pour la tuberculine, et qui a pour effet de donner aux néoformations pathologiques une importance disproportionnée au nombre de germes qu'elles renferment... ».

B. — Le caractère des lésions de superinfection aux différentes phases de la syphilis.

D'autre part de nombreux expérimentateurs (Quey-

rat [256], Pinard [246], Finger et Landsteiner [104], Trossarello [285], Metscherski [224, 225], Capelli [72], Balbi [2 et 4], Bizzozzero [61], Hashimoto [138, 139], Bogdanoff [63], etc.), étudièrent les caractères des accidents de superinfection aux différentes phases de la syphilis humaine. Ils purent constater l'existence d'une modification très particulière du terrain caractérisée par une aptitude réactionnelle nouvellement acquise lorsque le sujet est réinoculé avec un virus humain.

— *Période du chancre*: c'est ainsi que les auteurs précités ont pu remarquer que pendant toute la durée de la période primaire le revêtement cutané ne présentait pas d'état réfractaire à un nouvel apport; toutefois le syphilome de réinoculation offrait certains caractères propres à le différencier du chancre initial : en particulier brièveté de son incubation et de son évolution.

— *A la période secondaire*: la lésion obtenue offre l'aspect de papules superficielles à tendance résolutive rappelant ainsi les éléments éruptifs spontanés de la syphilis à ce stade.

— *Période de latence*: lorsque la superinfection expérimentale est pratiquée chez l'homme durant la phase de latence, les auteurs constatèrent des infiltrats papuleux avec spirochètes et parfois quelques configurations en corymbe.

— *Période tertiaire*: enfin, la réinoculation d'un syphilitique en puissance de tertiarisme détermine des lésions qui offrent l'aspect clinique de la gomme

[63, 225, 242, 251], exceptionnellement des manifestations morphologiquement anachroniques [244, 245] (ex. : accidents de la phase secondaire).

En résumé, les lésions nouvelles déterminées par un second apport de virus répondent donc bien au type de la période chronologique où cette superinfection a été effectuée.

C. — Réactions intradermiques aux produits tréponémiques.

On peut trouver un troisième argument en faveur de cette sensibilisation allergique dans l'étude des réactions cutanées aux produits tréponémiques. Certes, il est impossible de pouvoir comparer les résultats fournis par des extraits d'organes syphilitiques (vu leur complexité) avec des cuti-réactions tuberculiniques. Toutefois, il est frappant de remarquer qu'en utilisant de tels antigènes les réponses obtenues sont très différentes selon la phase de la maladie. Faibles ou nulles au début, à tel point qu'elles sont assez semblables à celles provoquées chez un sujet sain, elles deviennent beaucoup plus intenses à la période tertiaire [7, 91, 94, 97, 102, 105]. Ainsi Noguchi écrivait qu' « *une telle réaction était l'expression visible des conditions d'allergie spécifique développées durant l'évolution de la syphilis* ».

Notons toutefois que quelques expérimentateurs ont montré que cette nouvelle sensibilité cutanée d'un sujet syphilitique n'était pas limitée aux seuls produits tréponémiques. Bien plus, elle pourrait se

manifester également pour des substances organiques entièrement étrangères au virus syphilitique (lait, tuberculine ou sérum de cheval). C'est cette réaction à caractère ainsi polyvalent que Duprez a dénommée du nom d' « hétéro-allergie ». Mais ces faits ont été controversés principalement par Bizzozero et Bernucci [61] et il nous semble actuellement difficile de conclure sur l'existence d'une allergie vraiment polyvalente chez les spécifiques, les tests employés provoquant la mise en jeu de facteurs multiples qui ne permettent pas d'apprécier exactement la « réactivité » propre d'un sujet à l'égard du tréponème.

D. — Théorie de Dujardin [95-96-98-99].

En déduction de ces faits expérimentaux, certains auteurs et particulièrement Dujardin ont pensé que l'apparition de semblables phénomènes allergiques constituaient « le pivot de l'évolution de la syphilis » et surtout de la syphilis nerveuse. C'est ainsi que l'auteur belge oppose d'une part la *syphilis allergique* présentant une intradermo-réaction positive et des lésions fixes, localisées, qui sont facilement accessibles au traitement, et la *syphilis anallergique* ne donnant aucune réponse aux tests d'exploration cutanée, caractérisée par des lésions diffuses ne réagissant que peu ou pas au traitement. Sans méconnaître l'intérêt de cette théorie, on ne peut actuellement encore en accepter toutes les conclusions pratiques. Mais il n'en est pas moins certain qu'il existe

au cours de la syphilis humaine un état de sensibilisation tissulaire aboutissant à des modifications dans leurs propriétés réactionnelles qui déterminent cet état nouveau de l'organisme.

A l'appui de cette thèse, nous pourrions signaler l'expérience de Levaditi [193, 197], montrant bien à quel point l'infection antérieure d'un sujet est susceptible de transformer la réactivité d'un tissu.

En effet, cet auteur ayant inoculé des fragments de syphilome dans le cerveau de lapins neufs et syphilitiques, put observer que chez ces derniers animaux les tréponèmes persisteraient pendant une durée plus longue (21 à 38 jours), mais de plus détermineraient des altérations névraxiques comme il n'en avait jamais rencontré. Aussi pense-il que chez certains lapins, à une période donnée de l'évolution de la syphilis expérimentale, la résistance du névraxe à l'égard de la pullulation *in situ* du tréponème semble fléchir. La création d'un tel état de réceptivité serait due pour lui à un phénomène anallergique inhérent au système nerveux et il conclut en montrant les rapports existant avec la parasyphilis qui serait la conséquence pour cet auteur des modifications anallergiques au niveau du système nerveux central.

II. — Les phénomènes de sensibilisation allergique chez les animaux

Les développements précédents ont suffi à montrer dans leur brièveté que, sans conteste, et tous les

auteurs l'admettent, il existe bien chez l'homme syphilitique un état nouveau comme conséquence tissulaire de leur infection initiale. Il restait à transporter le problème sur le plan expérimental pour démontrer l'existence d'un état allergique chez les animaux.

A. — Recherches des réactions à la luétine chez les animaux.

On aurait pu déjà se demander si les animaux sont susceptibles d'offrir une sensibilité décelable par la technique des intradermo-réactions selon la méthode employée avec la « luétine ». Comme nous l'avons dit précédemment, l'homme syphilitique réagit d'autant mieux à cette sollicitation cutanée qu'il est à une phase plus ancienne de son infection et notamment à la période tertiaire. Il n'est donc pas surprenant que l'animal, pour lequel les accidents tardifs n'existent pas le plus souvent, ne présente point de réaction lorsqu'on lui insère intradermiquement un des produits « luétiques ». Tous les auteurs ont échoué et nous-même, en employant le « Luotest », n'avons pu obtenir en aucun cas une réponse témoignant d'un état quelconque de réactivité.

B. — La superinfection chez les animaux et les phénomènes allergiques.

Quand on pratique chez des animaux antérieurement infectés un nouvel apport virulent, on peut observer des phénomènes de sensibilisation tissulaire

qui n'ont pas échappé aux expérimentateurs (Kolle, Levaditi et Matsumoto). Notre Maître Gastinel et son assistant Pulvéris en ont rapporté des exemples dans leur ouvrage et récemment Richet [256 à 258] et ses collaborateurs en ont donné de nouvelles descriptions. Nous avons repris cette étude avec des documents nombreux et en présenterons les aspects les plus importants dans la schématisation suivante qui résume toute une longue suite de recherches [118, 121].

Nous avons pu mettre ces faits en évidence principalement dans trois conditions expérimentales :

1° EN CAS DE SUPERINFECTION HOMOLOGUE FAITE ENTRE LE 27° ET LE 50° JOUR par dépôt d'un greffon sous le scrotum neuf, le chancre ainsi obtenu nous a presque toujours paru présenter ces caractères si particuliers aux lésions de type allergique, à savoir l'aspect nécrotique intense qui se produit d'ailleurs en un laps de temps (20 à 25 jours) qui serait tout à fait anormal pour le même virus inoculé chez un animal témoin, donc neuf. D'autre part, nous avons noté l'évolution rapide de telles lésions dont l'incubation et la régression nous ont semblé indiscutablement plus courtes.

2° Si cette superinfection homologue est effectuée AU DELA DU 90° JOUR, on n'obtient pas de lésion, puisque l'on se trouve en période d'immunité-chancre. Mais sous le scrotum neuf, exceptionnellement il est vrai, nous avons pu observer des syphilomes jusqu'au 200° jour, ceux-ci revêtant alors soit ce

type allergique que nous venons de voir et traduisant un état d'hypersensibilisation, soit des lésions dégradées discrètes (simple nodule ou simple érosion contenant de nombreux tréponèmes) et caractérisées également par une incubation courte et une évolution brève : témoin encore d'un état de sensibilisation allergique.

L'utilisation d'une souche hétérologue ne fait que repousser les délais pendant lesquels l'animal se trouve réceptif, sans pouvoir déterminer d'altérations différentes de celles déjà étudiées.

3° Lorsque les animaux ont ÉTÉ RÉINOCULÉS APRÈS TRAITEMENT PRÉCOCE, c'est-à-dire avant le 45^e jour, le plus souvent on obtient une réponse positive mais nous n'avons pu observer dans ce cas de phénomènes de sensibilisation allergique.

4° SI LE TRAITEMENT PAR CONTRE N'A ÉTÉ INSTITUÉ QU'ASSEZ TARDIVEMENT après le premier apport infectant et la réinoculation faite avec une souche homologue, toujours du côté opposé au siège du premier chancre, nous avons noté, contrairement à l'affirmation de certains auteurs, toute une série de manifestations représentant les intermédiaires depuis le chancre typique jusqu'à la réponse jugée négative d'après le seul test cutané. Et ainsi, il nous a été donné de constater soit des lésions avortées, soit de petites érosions peu indurées et contenant des tréponèmes ou de petites nodosités minimes dont l'évolution est toujours accélérée.

Mis à part la discussion que nous n'avons pas à

reprendre ici de savoir s'il s'agit dans ces cas de réinfection ou de superinfection, nous pouvons dire que les manifestations cutanées ainsi obtenues ont présenté les caractères des réinoculations allergiques dont les aspects peuvent se dégrader jusqu'à produire une infection inapparente nouvelle ou surajoutée.

5° En cas de SYPHILIS ASYMPTOMATIQUE nous avons rarement relevé de tels phénomènes de sensibilisation ; fait qui illustre bien, ainsi que l'avaient montré Strempel, Kigasawa et Adachi, l'importance du processus lésionnel initial dans la constitution de l'état réfractaire cutané.

6° Signalons enfin que pour notre Maître Gastinel, de même que pour le Professeur-agrégé Richet, on pourrait ranger aussi dans une dernière catégorie les cas où les RÉINOCULATIONS SE TRADUISENT SEULEMENT PAR DES SYMPTÔMES HUMORAUX.

Exemple : Le lapin A 40 est porteur d'un chancre scrotal déterminé avec la souche Truffi ; la réaction de Meinicke plusieurs fois positive a disparu au 110^e jour, ainsi d'ailleurs que la lésion première. L'animal est alors réinoculé sans succès apparent avec la même souche, mais 30 jours après la réaction sérologique s'avère nettement positive.

La réapparition d'une réaction de Meinicke positive représente bien ici la seule preuve de la super-infection asymptomatique provoquée par le second apport infectant.

En résumé, les multiples aspects des réinoculations que nous rapportons ici brièvement doivent être in-

interprétés comme la conséquence de modifications dans les propriétés réactionnelles des tissus. Cette aptitude nouvellement acquise à la suite de la primo-infection peut provoquer les réponses les plus variées, puisqu'aux deux termes extrêmes on trouve d'une part l'état réfractaire de l'immunité-chancré, d'autre part l'hypersensibilisation allergique et que, entre ces deux éventualités diamétralement opposées, s'observe toute la gamme de formes intermédiaires.

III. — Rapports de l'allergie et de l'immunité **Le rôle du système neuro-végétatif**

Nous avons pu reproduire sur le même animal ces deux aspects de phénomènes immunitaires et d'hypersensibilité.

Pour réaliser une telle expérience on réinocule bilatéralement du cinquantième au quatre-vingt-dixième jour un lapin du côté de son premier chancre, ainsi que sous le scrotum opposé et neuf. Il est possible alors de constater au point du syphilome initial une rapide régression du fragment inséré (par le jeu des processus tissulaires régionaux déjà étudiés) tandis que du côté opposé s'observe un chancre typique mais dont l'incubation est raccourcie et présente très vite ce caractère nécrotique si particulier aux lésions allergiques. Témoin :

Lapin A 72 : Inoculation sous-scrotale gauche, souche Truffi. Chancre. Réinoculation bilatérale sous-scrotale le 130°

jour, souche hétérologue (souche H). Côté déjà inoculé : aucune réponse clinique ; côté opposé (droit) : gros chancre à incubation rapide, déjà ulcéré au 14^e jour (bourré de tréponèmes).

Lapin 32' : Inoculation sous le scrotum *droit* avec souche H: chancre. Réinoculation homologue *bilatérale* au 117^e jour. Le fragment droit se résorbe en 8 jours tandis que le gauche donne naissance en 14 jours à un syphilome qui évolue rapidement vers la résorption totale.

Ces deux exemples viennent bien schématiser d'une manière concrète les rapports qui nous paraissent exister entre la sensibilisation allergique et l'immunité. Il ne s'agit pas là, nous semble-t-il de deux phénomènes contradictoires mais seulement d'aspects différents d'un même processus histogène.

Or cette aptitude nouvellement acquise à la suite de la primo-infection, va régler toutes les éventualités constatées au cours des réinoculations. C'est ainsi que l'on observera, tantôt *une immunité totale*, lorsque la défense tissulaire empêchera toute survie, ainsi que toute dissémination des tréponèmes nouvellement introduits, tantôt *une immunité chancre* lorsque les tissus, quoique s'opposant à la constitution d'un syphilome, laisseront néanmoins le virus pénétrer jusqu'aux ganglions, tantôt *des lésions pouvant être d'apparence typique* mais présentant ces caractères *nécrotiques* si particuliers ou bien des lésions *dégradées* et *fugaces* contenant des tréponèmes. Et c'est également de cette manière, sans préjuger sur le fond du débat qui sépare les deux écoles allemande et américaine, sur la nature de

l'immunité, que l'on pourrait envisager les diverses conditions dans lesquelles se trouve, quant à une nouvelle inoculation, un animal tardivement traité.

L'état réfractaire, d'abord local, se généralise progressivement avant le début du traitement ; peut-être même offre-t-il, selon la doctrine américaine, les caractères d'une immunité totale s'opposant à toute pénétration d'un nouveau virus. Une semblable immunité ne durerait, en toute hypothèse, qu'un laps de temps plus ou moins bref après la fin de l'arsénothérapie.

En effet, après une période de huit à douze mois environ, pour certains auteurs, et beaucoup plus vite, d'après nos propres recherches, l'animal ne jouirait plus d'un total état réfractaire : si le tégument reste encore insensible au tréponème, celui-ci peut envahir les ganglions (immunité chancre et réinfection asymptomatique). Dans d'autres éventualités, l'animal présentera les diverses manifestations que nous venons de décrire à propos des multiples formes allergiques des réinoculations (simple érosion, petit nodule, syphilis à incubation courte et à évolution rapide) ; l'ensemble de ces résultats témoigne d'une *persistante sensibilisation à l'antigène syphilitique d'où les aspects nouveaux des lésions obtenues*.

Cette manière de voir nous amène donc à considérer l'immunité-chancre comme un des aspects des réactions allergiques et peut-être trouverait-on là quelque paradoxe. Il nous semble toutefois plus ap-

parent que réel. En effet, l'absence de syphilome au point de réinoculation peut tenir à un brusque processus défensif d'un organisme alerté et détruisant les tréponèmes sur place ou les laissant passer seulement dans les voies lymphatiques pour déterminer l'infection des relais ganglionnaires. Il y a donc là un mode réactionnel affirmant un nouveau comportement de l'organisme et de ce fait, il mérite d'être classé comme phénomène d'allergie dans le sens initial de ce mot (Von Pirquet).

Enfin, à une époque encore plus éloignée et lorsque, semble-t-il, tout l'antigène est éliminé, il n'est pas rare que les lapins récupèrent leur réceptivité cutanée initiale. Ainsi *immunité* tout éphémère, *allergie* et *réceptivité nouvelle* résumeraient vis-à-vis d'un second apport virulent, les *trois manières de se comporter* d'un animal auquel est appliqué une thérapeutique tardive « stérilisante ».

Il convient, certes, d'éviter une schématisation par trop simpliste qui tenterait d'établir une succession chronologique là où se placent seulement les *images différentes qui répondent à des formes réactionnelles variées*.

Cette notion permet de comprendre que l'on puisse rencontrer simultanément des processus de sensibilisation locale et d'immunité régionale, tels que nous avons pu les réaliser expérimentalement sur un même animal. Les uns comme les autres affirment l'existence d'une nouvelle propriété tissulaire, souvenir du premier contact avec le virus pathogène.

Mais que représente au juste ce processus histogène ; ce mot étant compris dans le sens le plus large ? A l'heure présente, s'écrit un chapitre dont on ne connaît encore que les prémices et qui a trait à toutes les relations qui unissent au système neuro-végétatif les phénomènes allergiques et immunitaires. A cet égard, les travaux de Métalnikoff, ceux surtout de Reilly et de ses collaborateurs [253], sur le rôle de ce système dans les réactions d'hypersensibilité ont ouvert une voie infiniment intéressante et riche en déductions. L'importance également de l'appareil organo-végétatif dans l'allergie tuberculeuse a été mise en évidence dans les mémoires de Boquet. Enfin, on sait toute la participation du sympathique dans les phénomènes anaphylactoïdes cutanés (Thèse de Gautrelet).

Dans une longue suite de travaux sur les infections éberthiennes expérimentales, Reilly [253] a montré, avec ses collaborateurs, que la faradisation du nerf splanchnique représente un artifice remarquable permettant de mettre régulièrement à l'abri, l'animal, contre la généralisation des bacilles paratyphiques après leur apport intra-ganglionnaire. Il a également montré que lorsque la faradisation de ce nerf est effectuée à un moment où les germes se sont déjà multipliés dans la glande lymphatique, elle ne parvenait plus à circonscrire les foyers, mais bien au contraire, elle les désintérait, déterminant ainsi l'essaimage microbien. Ainsi, apparaissait-il que « selon le moment où elle est pratiquée, l'exci-

tation du système neuro-végétatif peut avoir l'influence la plus favorable ou la plus fâcheuse sur l'évolution ultérieure de l'infection ».

Connaissant ces travaux, bien longtemps même avant leur publication récente, nous nous en sommes inspirés dans notre expérimentation sur la syphilis pour rechercher si on ne pouvait modifier l'avenir d'un greffon syphilomateux en agissant *localement sur le système neuro-végétatif de l'animal*.

Les résultats que nous avons obtenus dans des études poursuivies depuis de longs mois déjà au Centre de Syphiligraphie, permettent de schématiser assez brièvement nos protocoles ⁽¹⁾ qui portent sur un nombre très considérable d'animaux.

I. — DANS UNE PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES, il a été précisé le comportement d'un fragment syphilomateux sous-scrotal ou l'avenir d'une inoculation par broyat faite dans la masse du testicule, lorsque immédiatement avant on soumettait les pédicules vasculaires spermatique et déférentiel à l'action d'un courant faradique avec le chariot classique de Dubois-Reymond.

La technique utilisée est fort simple. Après incision de la paroi sur l'un des cordons, il est facile d'en séparer les éléments constitutifs pour en effec-

(1) Les travaux effectués au laboratoire sur ce sujet font partie de tout un ensemble de recherches dont nous ne donnons ici qu'un premier aperçu d'après nos communications faites à la Société de Biologie (séance du 25 avril 1936) et à la réunion dermatologique de Strasbourg (séance du 10 mai 1936) [121 A]. Les détails expérimentaux et observations des lapins figureront dans de prochains mémoires.

tuer l'électrisation, celle-ci étant faite pendant une moyenne de trente secondes sur chaque pédicule et dans des conditions diverses de rythme et d'intensité. L'index de la bobine induite était placé au chiffre 3, le rythme était de 140 à 180 oscillations à la minute, et dans certains cas même, plus rapide et voisin de la tétanisation. Aussitôt après on introduisait bilatéralement pour appréciation comparative du virus spécifique soit au moyen d'une émulsion injectée dans les testicules, soit par greffes sous-scrotales. C'est surtout à cette dernière méthode que nous donnons la préférence.

Plusieurs éventualités peuvent se rencontrer :

1° Tantôt nous avons remarqué l'absence de toute évolution du fragment inséré du côté ayant subi l'action du courant faradique, tandis que de l'autre côté se produit un syphilome normal à tous égards.

2° Tantôt l'électrisation faradique entraîne un allongement considérable de la phase d'incubation de l'accident primaire à tel point qu'il ne survient que longtemps après la formation de la lésion opposée et lorsque celle-ci commence déjà à régresser. Bien plus, il offre parfois un caractère dégradé et conserve pendant toute sa durée des dimensions réduites.

3° Il est possible encore, qu'après une phase d'œdème éphémère, le syphilome qui se constitue du côté faradisé, accuse d'une façon très rapide une allure ulcéreuse dont l'intensité exceptionnelle est frap-

pante par rapport à l'aspect du chancre siégeant de l'autre côté.

4° Enfin, il n'est pas rare que le courant faradique appliqué sur un seul pédicule agisse aussi bilatéralement. Ou bien alors les greffons ne subissent aucun développement et se résorbent avec une égale promptitude, ou bien présentent les caractères évolutifs spéciaux que nous avons signalés.

5° Il est des lapins qui demeurent indifférents à l'électrisation et, dès lors, les syphilomes produits sous les scrotums droit et gauche sont en tous points comparables. Le motif de ces échecs nous échappe, sans toutefois nous surprendre à l'excès, en raison même des susceptibilités des individus et des conditions expérimentales toujours quelque peu différentes. Aussi ces recherches nécessitent-elles l'emploi d'un matériel animal très étendu.

Anatomie pathologique.

Les lésions anatomo-pathologiques constatées à la suite de la faradisation des pédicules testiculaires sont assez variables suivant le moment où porte l'observation. Leur description fera l'objet d'un prochain mémoire. Bornons-nous ici à noter les points suivants :

MACROSCOPIQUEMENT, les glandes génitales offrent, le plus généralement, aussitôt après l'action électrique, un aspect violacé, quelquefois même ecchymotique, témoignant d'un processus congestif intense. Cet état peut d'ailleurs persister longtemps, car des

zones d'infiltration sanguine et des phénomènes de pachy-vaginalite hémorragique ont encore pu y être notés au 35^e et même jusqu'au 55^e jour. En général, le testicule subit une involution ultérieure pour aboutir à une atrophie très accentuée.

HISTOLOGIQUEMENT, les lésions indiquent, dans les formes les plus extrêmes, un arrêt complet de la spermatogénèse avec réactions inflammatoires intenses, raptus hémorragiques et plaques de nécrose parcellaire. Autour des tubes, on trouve un infiltrat leucocytaire avec polynucléaires nombreux et hématies. Le tissu conjonctif se montre en pleine activité proliférative.

Dans d'autres cas plus discrets, tout se résume à une sclérose interstitielle légère, le testicule demeurant subnormal et la spermatogénèse conservée.

Les constatations ainsi faites, consécutivement à la faradisation des pédicules spermatique et déférentiel, ont pu être notées en utilisant d'autres techniques agissant, elles aussi, sur le système neuro-végétatif péri-vasculaire. C'est ainsi que nous avons employé *le sous-acétate de plomb et l'isophénol* qui ont fourni des résultats superposables aux précédents.

Il apparaît donc que *le courant faradique* (laissons de côté les autres procédés) *appliqué sur les pédicules spermatique et déférentiel agit sur le système neuro-végétatif de façon telle que le greffon n'évolue pas ou n'aboutit qu'à une lésion modifiée.*

Les faits relatés ici doivent être jusqu'à un certain point au moins, comparés à ceux obtenus par les divers moyens ou certains agents physiques ont été mis en œuvre pour enrayer, dès la phase d'incubation, le développement d'un syphilome.

Mais, dans nos expériences, il ne s'agit plus d'applications répétées comme pour la balnéothérapie, ou les ondes courtes, et le rôle dévolu au système neuro-végétatif, excité à distance, permet d'invoquer un mécanisme réactionnel tissulaire alerté par la faradisation, bien plus qu'une intervention directe sur les agents virulents, et c'est là un débat pendant entre différents auteurs.

Nous n'avons envisagé ici que l'avenir du greffon syphilomateux inséré après le traitement préparant électrique. Bien entendu, il est à se demander si les animaux chez qui les fragments se résorbent totalement, sans aucune évolution même temporaire, échappent pour cela à l'infection ou si, au contraire, ils réagissent selon le mode bien connu aujourd'hui de la syphilis asymptomatique. La portée de ce problème ne saurait être méconnue et nos travaux en cours nous permettront d'aborder cette question ultérieurement.

II. — Poursuivant notre expérimentation il convenait de rechercher maintenant, si, par l'artifice de la faradisation, il était possible d'*arrêter ou de modifier en quelque manière, l'évolution d'un syphilome déjà constitué.*

A cet effet, nous avons d'abord inoculé des ani-

maux par voie sous-scrotale et irrité les pédicules vasculaires du cordon de 8 jours à 28 jours après. Voici dans de telles conditions les résultats observés:

1° Il peut s'agir d'un *arrêt* très net dans le développement du processus lésionnel ; le syphilome subissant un ramollissement en masse, régresse dans des délais très rapides, tandis que le chancre du côté opposé poursuit son évolution.

2° Mais il s'en faut que l'action du courant faradique s'exerce toujours dans ce sens, et, comme l'a fort bien vu Reilly dans ses recherches sur l'infection éberthienne expérimentale, il est possible de remarquer, à l'inverse d'un phénomène inhibiteur, *une modification réactionnelle tissulaire* se traduisant par une exaltation du processus infectieux.

En ce qui concerne la syphilis expérimentale des faits analogues nous ont apparus avec une assez grande fréquence sous les aspects suivants : Après la faradisation survient un processus inflammatoire précoce, souvent hémorragique, nécrotique par places. La nécrose se constitue en trois ou quatre jours et succède généralement à une phase d'œdème ; elle peut aboutir à la destruction de toutes les parois, dénudant même le testicule qui tend à s'éliminer à travers les plans escharotiques. Aussi, le contraste est-il frappant avec le syphilome du côté non irrité qui conserve dans toutes ses périodes successives les caractères habituels constatés avec la souche utilisée sur un animal neuf. La rapidité évolutive et l'étendue de l'ulcération rappellent en tous points

un *phénomène hyperergique*, tel qu'on peut l'observer lors de la superinfection des animaux.

L'*histologie* de pareils syphilomes nécrosés, souligne encore toute leur physionomie spéciale. A titre d'exemple nous rapportons ici l'étude anatomo-pathologique de l'un d'eux.

Lapin 44 : Le fond de l'ulcération est occupé par une nécrose tissulaire massive et profonde. C'est une nécrose assez homogène, parsemée cependant de petits foyers hémorragiques et infiltrée d'œdème en certains points ; elle est limitée par un tissu conjonctif dense infiltré d'éléments cellulaires inflammatoires lympho-plasmocytaires, le plus souvent organisés en îlots périvasculaires.

Ce fragment réalise en somme l'image d'un syphilome ulcéré et surtout remanié par une nécrose centrale massive qui présente, de par ses caractères histologiques, des analogies avec la nécrose gommeuse syphilitique.

3° Entre ces deux types extrêmes (*régression du chancre* ou *exaltation de son développement*), se placent les cas où l'électrisation faradique, sans entraîner la régression rapide du syphilome déjà constitué, *le stabilise* en quelque sorte pour un temps plus ou moins long avant son involution normale.

4° Enfin, il est une éventualité dans laquelle l'action produite sur les pédicules d'un côté *n'y limite pas ses effets et diffuse* de telle façon que les mêmes phénomènes d'inhibition ou de modifications évolutives peuvent se produire simultanément aussi bien à droite qu'à gauche.

5° Rappelons ici que, quoique assez exceptionnellement, il nous est cependant arrivé de ne relever

aucune influence probante du courant électrique, les lésions continuant à progresser normalement.

Certains, au moins des résultats obtenus, ici encore, par la technique de la faradisation s'apparentent singulièrement à ceux déjà relatés après emploi de divers agents physiques (balnéothérapie, ondes courtes) et ils contribuent peut-être à en éclairer le mécanisme physio-pathologique. C'est en effet, croyons nous, un processus tissulaire qu'il faut invoquer pour expliquer comment une irritation, même éphémère, du système neuro-végétatif aboutit à d'aussi profondes modifications réactionnelles. Aussi, il est intéressant de rapprocher nos protocoles de l'expérience de Bessemans, Willems et De Potter [12, 22] : ces auteurs montrèrent en effet la guérison d'un syphilome, en créant *in situ* des troubles d'ordre anaphylactique.

Nous concluons donc que des excitations électriques portées sur les pédicules vasculaires du testicule sont susceptibles de transformer l'évolution d'un syphilome au même titre que celle d'un greffon inséré avant la faradisation.

Tantôt, *arrêt du processus anatomique*, tantôt au contraire, *production d'une lésion à type hyperergique*, le point à retenir étant la modification artificielle du terrain, permettant ainsi de réaliser *soit des états réfractaires régionaux, soit des hypersensibilités locales*.

En dernière analyse, notre expérimentation paraît

justifier le rôle qu'il conviendrait d'attribuer au système neuro-végétatif: il commanderait les multiples aspects réactionnels que nous décrivons et classons sous des formules qui masquent trop, peut-être, l'unité de l'acte biologique qui y préside.

CONCLUSIONS

Nos conclusions n'auront trait qu'aux travaux poursuivis au laboratoire.

I. — La ponction ganglionnaire au cours de la syphilis humaine ne s'avère un procédé de diagnostic efficace, que dans un peu plus de la moitié des cas à la période du chancre (statistique personnelle : 52,63 %).

Ce pourcentage diminue d'une façon très accusée lorsque cette investigation est poursuivie à la phase secondaire (14,4 %). Dès lors, cette technique ne représente qu'un moyen de diagnostic d'un intérêt pratique assez limité.

II. — Etant donné la virulence précoce du système lymphatique chez les animaux en expérience, et, d'autre part, la notion de la syphilis asymptomatique seulement prouvée par les transferts ganglionnaires, nous avons recherché le comportement du tissu lymphatique à l'égard de *l'inoculation directe* des tréponèmes.

Les faits suivants ont été observés :

a) L'apport infectant n'a provoqué en aucun cas des altérations histologiques de caractère spécifique.

b) En aucun cas non plus, il n'a pu être décelé de spirochètes dans la masse des ganglions directement

inoculés : ni la recherche du parasite par imprégnation selon la méthode de Diéterlé, ni le transfert de ces ganglions à un lapin neuf, n'ont montré la virulence de ce tissu.

Ainsi donc, si le ganglion sert d'habitat normal au virus chez un animal syphilitique, il apparaît que le tissu lymphatique ne se prête pas à la végétabilité de *Treponema pallidum*, introduit *in situ*.

III. — L'on pouvait se demander si le comportement du système ganglionnaire ne serait pas modifié lorsque le matériel virulent est inoculé à un animal antérieurement syphilitisé par les voies habituelles.

Ne pourrait-on, dans cette éventualité, observer des processus réactionnels de type allergique. Toutes nos recherches n'ont apporté à cet égard que des réponses négatives, prouvant ainsi que le tissu lymphatique non infectable directement, n'est pas davantage apte à présenter des phénomènes de sensibilisation locale.

IV. — Des investigations analogues montrent que le muscle n'est pas, lui aussi, réceptif à l'apport d'une souche riche en tréponèmes. Il oppose, en effet, une résistance totale à tout développement du parasite, même si dans l'hypothèse d'une éventuelle modification de cette non-réceptivité, on pratique l'irritation du système neuro-végétatif en agissant sur les pédicules vasculaires correspondants.

V. — Rappelant que les animaux syphilitiques peuvent être réinoculés avec succès dans les 60 premiers jours de leur infection ou lorsqu'une action thérapeutique a été effectuée précocement ; et sans entrer dans la discussion des doctrines qui s'affrontent sur la nature intime des phénomènes immunitaires, notre expérimentation prouve que les réinoculations faites après traitement tardif peuvent aboutir aux éventualités suivantes :

a) L'absence de toute végétabilité de tréponèmes *in situ*.

b) Malgré la non-formation d'un syphilome au point de la nouvelle insertion (immunité-chancres), les spirochètes gagnent le relai lymphatique.

c) Dans d'autres cas, on note la survenue de lésions à type évolutif allergique.

d) Enfin dans une dernière éventualité l'animal est susceptible de récupérer sa réceptivité antérieure.

L'état réfractaire de la syphilis revêt donc un aspect très contingent, étant limité à un laps de temps plus ou moins réduit, à une souche donnée, et, nous allons le voir, à un territoire cutané circonscrit, au moins au début.

VI. — Une telle immunité ne saurait être interprétée, dans son mécanisme, par le jeu d'anticorps circulants. Ils n'apparaîtront en toute hypothèse qu'en surrégulation, mais l'existence d'aucun d'entre eux d'ailleurs n'est démontrée. Le rôle d'un processus

histogène ressort au contraire nettement de nos expériences sur *l'immunité régionale*.

Elles prouvent notamment que :

a) L'état réfractaire s'installe au point où siégeait la lésion première et s'étend ensuite ;

b) Lorsque le traitement est institué, la région primitivement atteinte est la dernière à perdre son immunité ;

c) Le greffon inséré au point du premier chancre ne perd pas sa virulence plus tôt que le greffon opposé, affirmant ainsi que l'absence de toute réaction spécifique est uniquement due au comportement nouveau du tissu antérieurement infecté ;

d) Cette résistance tissulaire régionale, à l'égard d'un second apport virulent, se manifeste surtout pour une souche homologue.

VII. — Il n'est pas rare, au cours des expériences de réinoculation, de pouvoir noter, à côté de ces phénomènes immunitaires (immunité-chancres), l'apparition de modifications réactionnelles dans la constitution du syphilome, caractérisées par leur aspect nécrotique intense et une évolution particulièrement accélérée. Dans d'autres éventualités, la réponse à la greffe nouvelle détermine de petits nodules, ou de simples érosions contenant des tréponèmes et présentant une incubation courte et une régression rapide.

On reconnaît là toutes les formes des lésions allergiques.

VIII. — Immunité régionale et sensibilisation locale apparaissent comme deux termes qui ne s'excluent pas. Bien au contraire, nous avons montré qu'il était possible de pouvoir les observer simultanément sur le même animal qui, du côté où siégeait le premier chancre, offre un état réfractaire complet vis-à-vis d'une deuxième insertion, tandis que l'inoculation faite sous le scrotum du côté opposé (non antérieurement inoculé) aboutit à la formation d'un chancre à type hyperergique.

Il s'agit donc là de deux aspects d'une aptitude réactionnelle tissulaire nouvellement acquise commandant chez le syphilitique toutes les réponses constatées lors des réinoculations. Bien mieux que le terme « immunité », il nous apparaît que le mot « allergie » traduit la réalité des phénomènes observés qui s'échelonnent depuis l'immunité-chancre jusqu'à la sensibilisation locale; l'une et l'autre ne sont, lors d'une infection seconde, que l'aboutissant d'un processus histogène alerté par le premier contact avec le virus de la syphilis et ses constituants antigéniques.

Vu :

LE Doyen,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

R. DEBRÈ.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AUDRY (Ch.) et L. CHATELLIER (de Toulouse). — Syphilis cryptocarcinique à début ganglionnaire. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1921, p. 305).
- (2) BALBI. — Superinfezione sifilitica sperimentale nell'uomo. (*Gior. di. dermat. e. sifil.*, 1928, t. LXIX, pp. 447-499).
- (3) BALBI. — Recherches sur la nature chimique des antigènes dits « de la syphilis ». Expérience d'immunisation avec les antigènes du cœur récupérés. (*Zeitsch. f. Immunität.*, 20 juillet 1933, t. LXXIV, p. 372).
- (4) BALBI. — Sur la généralisation du virus syphilitique dans la superinfection expérimentale. (*Dermatologische Zeitsch.*, mars 1933, t. LXVI, fasc. 1-2, p. 11).
- (5) BARSHEFF (N. W.). — Puncture of lymphatic glands as method of early diagnosis of syphilis. (*Vrach. gaz.*, 15 mai 1931, pp. 672-675).
- (6) BÉCLÈRE (A.). — Transmission expérimentale de la syphilis à l'espèce bovine. (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1934, t. LIII, p. 23).
- (7) BENEDEK. — Ueber Hautreaktion mit Noguchi Luetin bei Parasyphilis. (*Münch. Med. Woch.*, 1914, n° VI).
- (8) BERNARD (R.). — *Bruxelles Médical*, 1932, t. XII, pp. 618 et 647.
- (9) BERNHEIM. — Contribution à l'étude des réactions ganglionnaires au cours de l'hérédo-syphilis tardive. (*Thèse de Lyon*, 1928).
- (10) BESSEMANS (A.) et N. VLÆYEN. — *Archives intern. méd. exp.*, 1929, t. IV, p. 471.
- (11) BESSEMANS. — Contribution à l'étude du *Treponema Pallidum* Aristowsky-Heltzer. Densité, pouvoir filtrant et résistance. (*C. R. de Soc. de Biologie, Soc. Belge*, 5 janv. 1929, t. C, p. 193).

- (12) BESSEMANS, WILLEMS et DE POTTER. — L'effet curatif du choc anaphylactique sur les manifestations syphilitiques. (*C. R. du Congrès Nat. des Sciences, Bruxelles*, 1930, p. 1155).
- (13) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Sensibilité intradermique du lapin normal et syphilitique aux injections de protéines non spécifiques et de produits préparés avec le *Treponema pallidum* des lésions ou des cultures. (*C. R. de la Soc. de Biologie, Soc. Belge*, t. CIV, 1930, p. 339).
- (14) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Essais d'isolement *in vivo* du virus de la P. G. (*C. R. de la Soc. de Biologie, Soc. Belge*, 27 septembre 1930, t. CV, p. 212).
- (15) BESSEMANS et Mlle B. DE GEEST. — Contribution à l'étude du *Treponema Pallidum* Aristowsky-Hoeltzer. Pouvoir pathogène et antigénique. Immunité. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 1930, t. CIII, p. 522).
- (16) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Manifestation syphilitique primaire et transmissible chez la souris blanche. Syphilis apparente et inapparente. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 1930, t. CIV, p. 818).
- (17) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Particularités de la thermothérapie locale antisypilitique et thermo-adaptation du virus syphilitique des ganglions. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 1930, t. CIII, p. 937).
- (18) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Note complémentaire sur la syphilis apparente de la souris. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 1931, t. CVII, p. 279).
- (19) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER et U. THIRY. — (*Arch. int. Méd. exp.*, 1931, t. VI, p. 443 ; *Acta brevianeerland*, 1931, n° 7, p. 115).
- (20) BESSEMANS (A.). — Que penser de l'existence d'une forme invisible du virus syphilitique et pourquoi la rendre seule responsable du pouvoir pathogène spécifique ? (*Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique*, 1932, t. XII, p. 569).
- (21) BESSEMANS (A.) et VAN CANNEY. — Effet de certaines blessures oculaires sur l'évolution locale et métasta-

- tique de la syphilis expérimentale. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 14 octobre 1932, t. CXI, n° 30, pp. 238, 241).
- (22) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER, J. VAN HÆLST. — Les effets d'injections locales répétées de sérum de cheval sur l'infection syphilitique ganglionnaire du lapin. (*Revue belge Sc. méd.*, déc. 1932, t. IV, p. 679).
- (23) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Nouvelles expériences sur la thermothérapie locale dirigée contre le virus syphilitique ganglionnaire chez le lapin. (*Revue belge Sc. méd.*, décembre 1932, t. IV, p. 687).
- (24) BESSEMANS (A.). — Sur les formes différentes et le pouvoir pathogène de l'agent étiologique de la syphilis. (*Revue de médecine*, 1932, t. XLI, p. 581).
- (25) BESSEMANS (A.) et U. THIRY. — Nouveaux essais d'application de la thermothérapie locale (bains d'eau chaude et diathermie par ondes longues faiblement amorties) au traitement de la syphilis primaire et secondaire chez l'homme. (*Bruxelles Médical*, 15 et 22 janvier 1933).
- (26) BESSEMANS (A.) et U. THIRY. — Vitalité du tréponème pâle et pH céphalo-rachidien des paralytiques généraux. (*C. R. de Soc. Belge de Biologie*, 25 février 1933, t. CXII, p. 1252).
- (27) BESSEMANS (A.). — Sur l'importance d'un critérium fixe pour l'appréciation de l'intervention calorique dans les hyperpyrexies. (*C. R. de la Société Belge de Biologie*, 25 février 1933, t. CXII, p. 1250).
- (28) BESSEMANS et J. VAN HÆLST. — Comparaison des potentiels infectieux spécifiques de syphilome testiculaire et de l'adénie poplitée contemporaine chez le lapin. (*C. R. de la Société de Biologie, Soc. Belge*, 1^{er} avril 1933, t. CXIII, p. 81).
- (29) BESSEMANS (A.). — Que penser d'une forme invisible du virus syphilitique et pourquoi le rendre seul responsable du pouvoir pathogène spécifique? (*Journal de Médecine de Paris*, 8 juin 1933, 53^e année, n° 23, p. 504).

- (30) BESSEMANS (A.). Sur la balnéation chaude dans la syphilis expérimentale. (*C. R. de la Société Belge de Biologie*, 24 juin 1933, t. CXIII, p. 1534).
- (31) BESSEMANS (A.). — Notions d'immunité dans la syphilis expérimentale. (*Conférence faite aux Journées médicales de Bruxelles*, 26 juin 1933 ; *Bruxelles médical*, n° 29, mai 1934, p. 919).
- (32) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Rapidité de l'envahissement ganglionnaire par le virus syphilitique chez le lapin. Contamination par syphilomes testiculaires. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 27 juin 1933, n° 25, t. CIX).
- (33) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Valeur de la réaction de B.-W. chez le lapin. (*C. R. de la Société Belge de Biologie*, n° 31, 30 septembre 1933, t. CXIV, pp. 532-535).
- (34) BESSEMANS (A.) et Mlle DE GEEST. — Tréponème pâle et culture tissulaire. (*C. R. de la Société Belge de Biologie*, 30 septembre 1933, p. 531, t. CXIV).
- (35) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Persistance comparée *in vitro* de la mobilité des tréponèmes pâles provenant des syphilomes testiculaires ou des ganglions lymphatiques du lapin syphilité. (*C. R. de Soc. Belge de Biologie*, n° 2, 16 décembre 1933, t. CXV, pp. 196, 199).
- (36) BESSEMANS (A.) et Fr. DE POTTER. — Données expérimentales sur la prémunition antisiphilitique chez le lapin. (*Arch. Intern. Méd. exp.*, 1933, t. VIII, p. 47; *Acta brevia neerland*, 1933, nos 1 et 2, p. 5).
- (37) BESSEMANS (A.). — (*Revue Belge Sc. Méd.*, 1933, t. V, p. 208).
- (38) BESSEMANS (A.). — (*Urol. and Cut. Rev.*, 1933, t. 37, p. 377).
- (39) BESSEMANS (A.), DE POTTER et VAN HÆLST. — (*Archives intern. Méd. exp.*, 1933, t. VIII, p. 47).
- (40) BESSEMANS et VAN HÆLST. — Répartition irrégulière et pénurie du virus spécifique au sein de néoplasmes chez la souris syphilitée. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 27 janvier 1934, n° 7, t. CXV, p. 762).

- (41) BESSEMANS et VAN HÆLST. — Faible potentiel infectieux spécifique des tumeurs malignes sous-cutanées chez la souris syphilitisée. (*C. R. de la Soc. Belge de Biologie*, 10 février 1934, n° 11, t. CXV, p. 1250).
- (42) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Syphilisation en série de la souris blanche. Relation entre l'infectiosité spécifique et la teneur en tréponèmes syphilitiques de l'inoculation. (*C. R. de la Société Belge de Biologie*, n° 12, 8 mars 1934, t. CXV, pp. 1395-1398).
- (43) BESSEMANS (A.) et FR. DE POTTER. — Rapidité de l'envahissement ganglionnaire par le virus syphilitique chez le lapin. Contamination par syphilomes testiculaires et par ganglions syphilitisés. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 17 juillet 1934, t. CXII, p. 132).
- (44) BESSEMANS (A.). — Pyrétothérapie et pyrétoprophyxie antisiphilitique sous l'action de moyens thermogènes physiques. (*Rapports du XXII^e Congrès français de Médecine* (Québec), 27 juillet 1934).
- (45) BESSEMANS (A.). — Résultat des inoculations au lapin et au cobaye d'un fragment d'encéphale riche en tréponèmes mobiles prélevé durant la vie par trépanation à un paralytique général. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, n° 31, 9 octobre 1934, t. 112, 3^e série, pp. 255-259).
- (46) BESSEMANS, J. VAN HÆLST et H. DE WILDE. — (*Wissensch. Woch. zu Frankfurt a. M.*, 2, 9 septembre 1934, p. 194).
- (47) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Persistance comparée *in vitro* de la mobilité des tréponèmes pâles provenant des syphilomes testiculaires ou des ganglions lymphatiques du lapin syphilitisé. (*C. R. de la Soc. de Biologie, Soc. Belge*, t. CXV, 16 décembre 1934, p. 196).
- (48) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Infectiosité spécifique des tumeurs malignes dans la syphilis expérimentale. (*C. R. de la Société de Biologie, Soc. Belge*, t. CXV, 23 décembre 1934, p. 429).

- (49) BESSEMANS (A.), J. VAN HÆLST et H. DE WILDE. — (*Bulletin de la Société des Diplômés de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy*, n° 9, 1934).
- (50) BESSEMANS (A.) et H. DE WILDE. — Nouvelles données sur la Pallidoïdose. Nomenclature. Pallidoïdomes testiculaires et chancres pallidoïdes sur le scrotum chez le lapin. (*C. R. de la Soc. de Biologie, Soc. Belge*, 23 février 1935, t. CXVIII, p. 1232).
- (51) BESSEMANS, J. VAN HÉE et J. VAN HÆLST. — Recherches expérimentales sur l'infectiosité spécifique des ganglions de l'aîne chez les paralytiques généraux avant et après des tentatives d'activation locale ou de surinfection. (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1935, t. 54).
- (52) BESSEMANS. — Contribution à l'étude de quelques problèmes de syphiligraphie expérimentale. (*Giorn. Bact. e Imm.*, mars 1935, n° 5, t. XIV, p. 1309).
- (53) BESSEMANS. — (*Le Scalpel*, n° 15, 13 avril 1935).
- (54) BESSEMANS (A.) et H. DE WILDE. — Réceptivité inapparente du Hamster à *Treponema Pallidum* ; vains essais de syphilisation du chien, du porc et de la grenouille. (*Soc. Belge Biol.* in *C. R. Soc. Belge Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 326).
- (55) BESSEMANS (A.), M. VAN DUYSE, J. VAN CANNEYT. — Lésions d'inoculation de l'œil chez le lapin après maintien de l'intégrité de la cornée et des muqueuses. (*C. R. de la Soc. de Biologie, Soc. Belge*, 4 mai 1935, t. CXIX, p. 526).
- (56) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Contrôle de la persistance comparée dans divers milieux *in vitro* de la mobilité des tréponèmes pâles provenant des syphilomes testiculaires du lapin ou des ganglions lymphatiques contemporains. (*C. R. Soc. Biol., Soc. Belge*, 1935, t. CXIX, p. 1162).
- (57) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Multiplication progressive de *Treponema pallidum* pendant l'incubation, et baisse de sa virulence lors de l'éclosion du syphilome testiculaire chez le lapin. (*C. R. de la*

- Soc. de Biol., Soc. Belge*, 13 juillet 1935, t. CXX, p. 240).
- (58) BESSEMANS (A.) et J. VAN HÆLST. — Comparaison de la persistance au sein d'émulsions homogènes de la virulence de *Treponema pallidum* des syphilomes testiculaires du lapin ou des ganglions lymphatiques correspondants (*C. R. Soc. Biol., Soc. Belge*, 1935, t. CXX, p. 509).
- (59) BESSEMANS (A.), J. VAN HÆLST et U. THIRY. — Persistance de la mobilité de *Treponema pallidum* au sein de tissus syphilomateux et comparaison du maintien de leur virulence à celui des ganglions lymphatiques correspondants. (*C. R. Soc. Biol., Soc. Belge*, 1935, t. CXX, p. 505).
- (60) BIGNE (J.). — Syphilis cutanée, influence de causes locales (syphilis tertiaire apparue après une application de radium). (*Actas dermo-sifiligraphicas*, n° 2, novembre 1933, p. 141).
- (61) BIZZOZERO et BERNUCCI. — Allergie et surinfection. (*Ann. dermat. et syph.*, juillet 1928, t. IX, pp. 553-575).
- (62) BIZZOZERO et A. V. FERRARI. — Sur les réactions cutanées allergiques dans la syphilis. (*Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Lyon, 21 décembre 1933).
- (63) BOGDANOFF. — Sur la question de la surinfection syphilitique. Clin. dermato-vénéréol. de l'Université de Moscou. (*C. R. Soc. Dermat. de Moscou*, 24 décembre 1923).
- (64) BORDET. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. (Masson, édit., p. 669, Paris, 1920).
- (65) BOUTTEAU (P.). — Le diagnostic précoce de la syphilis par la recherche du tréponème dans le suc de l'adénopathie primaire. (*Thèse Paris*, 1931).
- (66) BRANDT (R.). — Lokalrezidive nach Sklerosenextirpation bei Kaninchen und Bedenkring des Eingriffes für die Immunität. (*Arch. f. dermat. u. syph.*, 1930, 162, 157-175).

- (67) BRANDT (R.). — Valeur de la syphilis expérimentale, t. LXIX, f. 4, 5 juillet 1934, p. 193).
- (68) BREINL (F.). — Nouvelles contributions à l'étude de l'immunité dans la syphilis expérimentale du lapin. (*Zeitsch. für Immunit.*, vol. 84, 14 février 1935, p. 195).
- (69) BROWN et PEARCE. — A note on the dissemination of *spirocheta pallida* from the primary focus of infection. (*Arch. of dermat. and syphilis*, Chicago, 1920, n. s., t. II, p. 470).
- (70) BROWN (W. H.) et L. PEARCE. — Latent infections with the demonstration of *spirocheta pallida* in lymphoid tissues. (*Ann. Journ. of Syphilis*, 1921, t. V, p. 1).
- (71) BROWN et PEARCE. — A study of the relation of *treponeema pallidum* to lymphoid tissues in experimental syphilis. (*Journ. of exp. med.*, 1922, t. 35, p. 39).
- (72) CAPELLI. — Sifilide secondario tardiva e reinfezione ; osservazioni cliniche e considerazioni. (*Gior. ital. del. mal. vener.* Contribution expérimentale à l'étude de la superinfection syphilitique, *ibid.*, 1925, p. 874).
- (73) CARRERA (J. L.). — Se développe-t-il dans la période secondaire de la syphilis quelque défense protectrice du système nerveux ? Traitement précoce de la syphilis et L. C. R. (*Revista sud americana de Endocrinologia, Immunologia y Quininothérapie*, année 27, 15 janvier 1934, n° 1).
- (74) CASEY A. E., ROSAHN P. D. et PEARCE. — Blood cytology of normal rabbits as an index of their reaction to experimental syphilis. (*Proceed of Soc. exp. Biol. a med.* Novembre 1933, t. XXXI, n° 2, p. 213).
- (75) CELZE (F. W.). — (*Deutsche Med. Wochensch.*, 1^{er} novembre 1929).
- (76) CHATELLIER. — Sur la syphilis à début ganglionnaire et bubon d'emblée et la recherche du spirochète dans le suc ganglionnaire (*Annales de dermato syphiligraphie*. 1922, p. 174).
- (77) CHAUCHART et RAPPOPORT. — (*Annales de l'Institut de Prophylaxie*. 4^e trimestre 1930, p. 389).

- (78) CHESNEY et KEMP. — Studies in experimental syphilis III. Further observations on the possibility of cure of syphilis in the rabbit with arsphenamine. (*Journ. exp. med.* 1925 t. XLII n°1, p. 17).
- (79) CHESNEY et KEMP. — Studies in experimental syphilis. IV. The survival of *treponema pallidum* in the internal organs of treated and untreated rabbits. (*Journ. exp. med.* 1925, t. XLII, p. 33-42).
- (80) CHESNEY — Immunity in syphilis. (*Med. Balt.* 1926, t. V, p. 463, 547. *Balt.* 1927).
- (81) CHESNEY — Present day conceptions of immunity. (*Vener. Dis. Inform.* 20 octobre 1927, t. VIII p. 389, 393).
- (82) CHESNEY (A. M.) — (*Amer. Journal Syph.* 1930, t. XIV, n° 3).
- (83) CHESNEY (A. M.), TURNER (T. B.) ET GRANER (F. H.) — Studies in experimental syphilis. X observations on cross inoculations with heterologous strains of syphilitic virus. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.* VII n° 2 février 1933, p. 145).
- (84) CHEVALLIER (P.) et BERNARD (J.). — Les Adénites inguinales. Alcan, édit.
- (85) CHIALE (G.) — Syphilis Maligne. (*Giorn. ital. di dermat. e. sifil.* 1932, fasc. 4, p. 1380).
- (86) CLAPP (C. A.) — Additional experiments verifying the presence of *treponema pallidum* in the cornea in experimental interstitial keratitis. (*Amer. Journ. ophl.* 1933. 16. p. 397).
- (87) COUTTS, LAUDA, MARTINI. — Injection intracardiaque de sérosité de lésions syphilitiques humaines comme moyen de produire la syphilis expérimentale des lapins. (*Annales des maladies vénériennes.* Septembre 1932, n° 9, p. 662).
- (88) COUTTS — Certains problèmes de l'infection syphilitique se rapportant à l'existence possible de porteurs sains de tréponèmes pâles. (*The american Journal of syphilis*, avril 1933, vol. XVII, n° 2, p. 161).

- (89) CUNNINGHAM (R. S.), MORGAN (H. J.), TOMPKINS (E. H.)
ET HARRIS (S.) — The cellular pathology of experimental syphilis as studied by the supravital method. (*Americ. Journ. of syphilis*, octobre 1933, t. XVIII, n° 4, p. 515).
- (90) DAVIDOVITCH. — Diagnostic précoce de la syphilis au cours du chancre mixte. (*Thèse Paris*, 1925).
- (91) DESNEUX. — Syphilis et cuti-réaction. (*Bull. de la Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles*, 1914, N° 1).
- (92) DOLD et WORMS. — Zur frage des Verhaltens der *spirochæta pallida* im Meerschweinchen. (*Deutsche Med. Wochen.*, 1928, p. 1962).
- (93) DROOP. — Syphilis diagnose in drüsen punktion. (*Dermat. Zeitsch.*, 1921, t. XXXII).
- (94). DUJARDIN. — Sensibilisation et désensibilisation dans le cours de la syphilis. (*II^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Strasbourg, juillet 1923, p. 267).
- (95) DUJARDIN. — L'allergie au cours de la syphilis. (*Paris Médical*, 1924, t. LI, p. 210-212).
- (96) DUJARDIN. — La malariathérapie dans la syphilis nerveuse. (*IV^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Paris, juillet 1929, p. 309).
- (97) DUJARDIN et WISER. — Les intradermo-réactions positives au luotest dans la syphilis allergique précoce et tardive. (*Bruxelles Médical*, 17 août 1930, n° XLII, p. 1133).
- (98) DUJARDIN. — Diagnostic précoce et pathogénie des syphilis nerveuses. Centenaire d'Alfred Fournier. (*Conférence internationale de Défense contre la Syphilis*, Paris, 9 mai 1932, p. 57, Peyronnet, édit.).
- (99) DUJARDIN et DUMONT. — Hypothèses sur la pathogénie de la syphilis exotique. (*Maroc Médical*, 15 janvier 1934).
- (99 A) EBERSON et ENGMANN. — (*Jour. of Am. Med. Assoc.*, 1921, n° 71, p. 160).

- (100) ENGMANN (R.) et EBERSON (Fr.). — (*Arch. of dermatol. and syphilis*, 1931, N° 3, p. 347).
- (101) FAURE-BEAULIEU et Mlle BRUN (C.). — Le tréponème dans les adénopathies satellites d'arthropathie tabétique. (*Ann. de Dermat. et Syphil.*, octobre 1931, N° 10, p. 1049).
- (102) FESSLER (A.). — Histologie de la Luotest réaction. (*Arch. f. dermat. and syph.*, vol. CLXX, p. 305, 1934 ; *Ann. de Dermat.*, 1934, p. 1101).
- (103) FINGER (E.) et K. LANDSTEINER. — (*Arch. f. dermat.*, 1906, t. LXXVIII et LXXXI, p. 335 et 147).
- (104) FINGER et LANDSTEINER. — (*Sitzungsber der Kaiser. Akad. der Wissensch. in Wien.*, 1905, vol. CXIV, fasc. III ; 1908, vol. XLV, n° 10, p. 490).
- (105) FISCHER et KLAUSNER. — Ein Beitrag zur Kutanreaktion der Syphilis. (*Wien. Klin. Woch.*, 1913, n°s II et XXIV).
- (106) FRÜHWALD (R.). — Ueber spirochetten Befunde in Lymphdrüsen. (*Wiener Klinische Wochenschr.*, 11 novembre 1920).
- (107) FUMAROLI. — Contribution à l'étude des adénopathies satellites de l'accident primitif génital de la syphilis. (*Thèse Lyon*, 1930-1931).
- (108) FUNABASHI. — Syphilitic keratitis in Rabbits (*Lues*, 9, 1933, p. 7).
- (109) GASTINEL (P.) et PULVÉNIS (R.). — Sur l'étude comparative de l'inoculation du tréponème pâle dans le cerveau et la capsule surrénale du lapin. (*C. R. Soc. Derm. et Syph.*, décembre 1931, p. 1490).
- (110) GASTINEL (P.) et PULVÉNIS (R.). — Sur le problème biologique de la syphilis inapparente expérimentale. (*Annales de Dermat. et Syph.*, avril 1932, N° 4, t. III, 7° série, p. 305-331).
- (111) GASTINEL (P.). — Quelques recherches sur la syphilis expérimentale inapparente du lapin. (*Bull. Soc. Française Dermat. et Syph.*, N° 5, mai 1932, p. 596).
- (112) GASTINEL, PULVÉNIS et GALLERAND. — La réaction de Meinicke dans la syphilis expérimentale du lapin. (*Annales de Dermatologie*, N° 2, février 1933, p. 113).

- (113) GASTINEL (P.) et R. PULVÉNIS. — A propos de l'inoculation du virus syphilitique dans les ganglions lymphatiques. (*C. R. de la Soc. Biol.*, 2 décembre 1933, N° 37, t. CXIV, p. 1077).
- (114) GASTINEL (P.) et R. PULVÉNIS. — Contribution à l'étude de l'immunité dans la syphilis expérimentale. Recherches sur l'immunité locale. (*Revue de Médecine*, 50^e année, décembre 1933, p. 718).
- (115) GASTINEL (P.) et R. PULVÉNIS. — La syphilis expérimentale. (*Paris* 1934, Masson, éditeur).
- (116) GASTINEL (P.) et R. PULVÉNIS. — L'immunité dans la syphilis expérimentale. (*Bulletin Médical*, 23 avril 1934).
- (117) GASTINEL (P.) et R. PULVÉNIS. — Du rôle de la quantité de virus dans la syphilis expérimentale du lapin. La dose-seuil de l'infection inapparente. (*Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 8 février 1934, p. 330).
- (118) GASTINEL (P.), J. DELARUE, A. NÉVOT et P. COLLART. — Nouvelles recherches sur l'immunité dans la syphilis expérimentale. Immunité locale et comportement des greffons insérés sur des animaux antérieurement infectés. (*Bull. de la Soc. française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, N° 8, novembre 1934).
- (119) GASTINEL (P.). — A propos de quelques données biologiques sur la syphilis. (*Bulletin Médical*, 23 février 1935).
- (120) GASTINEL (P.), J. DELARUE, R. PULVÉNIS et P. COLLART. — Du comportement des ganglions lymphatiques directement inoculés avec *Treponema pallidum*. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 1935, 7^e série, t. VI, N° 6).
- (121) GASTINEL (P.), R. PULVÉNIS et P. COLLART. — Sur les modalités des réinoculations chez les lapins syphilitiques. De la sensibilisation allergique à l'immunité-chancere. (*Bull. de la Société française de Dermatologie et de Syphil.*, N° 7, juillet 1935).
- (121 A) GASTINEL (P.), R. PULVÉNIS, J. DELARUE et P. COLLART. — I. Le comportement des syphilomes expérimentaux.

taux après irritation faradique des pédicules vasculo-nerveux du testicule. — II. De l'avenir des inoculations sous-scrotales et testiculaires de virus syphilitique après irritation faradique des pédicules vasculo-nerveux spermatique et déférentiel. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 27 avril 1936, t. CXXI, n° 15, p. 1602-1605).

- (121 B) GASTINEL (P.), R. PULVÉNIS et P. COLLART. — Le rôle du système neuro-végétatif dans l'évolution des syphilomes expérimentaux (étude histologique par J. Delarue). (*Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph., Réunion de Strasbourg*, 10 mai 1936).
- (122) GATÉ et CHARPY. — Les difficultés du diagnostic des adénopathies d'origine vénérienne. (*Sciences pratiques méd.*, 15 juin 1931, p. 540).
- (123) GATÉ, CUILLERET et TIRAN. — Adénopathie inguinale monoganglionnaire avec découverte du tréponème dans le suc de ganglions ponctionnés. (*Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, janvier 1932 ; *Réunion de Lyon*, p. 67).
- (124) GATÉ, CUILLERET et TIRAN. — Syphilis primaire présérologique sans chancre visible avec splénomégalie et tréponème dans les ganglions. (*Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph., Réunion de Lyon*, N° 3, mars 1932, p. 235).
- (125) GATÉ, CUILLERET (P.), TIRAN (P.) et THEVENON (J.-A.). — Adénopathie inguinale syphiloïde chez une malade atteinte de chancrelle de la fourchette et de la marge de l'anus. Sérologie et recherche du tréponème négatives. Discussion du diagnostic. (*Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syphil., R. de Lyon*, N° 6, juin 1932, p. 795).
- (126) GATÉ (J.) et CUILLERET. — Valeur de la ponction ganglionnaire dans le diagnostic des syphilis récentes. (*Soc. fr. de Dermat. et de Syph. Lyon*, 16 mars 1933).
- (127) GERSKOVIC (L. S.). — Nouvelle méthode de recherche du spirochète pâle dans la neurosyphilis, dans le liquide exsudé d'un vésicatoire posé sur les gan-

- glions. (*Vratchabnnic Delo.*, N° 20, octobre 1928, p. 1613; *Zeitschr. gesamt. Neurol. u. Psych.*, 1929, 122, p. 442).
- (128) GOUGEROT, BLUM (P.) et GARNIER (G.). — Roséole syphilitique sans chancre mais avec adénite inguinale. Classification des syphilis sans chancre. (*Archives dermato-syphiligraphiques de la Clinique de l'Hôpital Saint-Louis*, t. I, fasc. IV).
- (129) GOUGEROT et BLUM (P.). — Diagnostic de la syphilis par la ponction des ganglions et la recherche du tréponème dans le suc ganglionnaire (*Paris Médical*, 1^{er} mars 1930, p. 207).
- (130) GOUGEROT. — Les défenses et immunisations par la peau. (*Journal des Praticiens*, 28 septembre 1933, N° 38).
- (131) GOUGEROT (H.). — Le rôle des immunisations par la peau dans l'évolution et le traitement de la syphilis. (*Bruxelles Médical*, 9 et 16 septembre 1934, année 14, nos 45 et 46, p. 1444 et 1463).
- (132) GOUGEROT (H.) et BOULE. — Défense cutanée du syphilitique, négativation du B. W. chez un syphilitique secondaire après un érythème dû aux rayons ultraviolets. (*Annales des maladies vénériennes*, année 29, N° 10, octobre 1934, p. 746).
- (133) GOUGEROT et G. BOUDIN. — Syphilis de superinfection déformée par une ancienne syphilis et une cure bismuthique en cours. Chancre du type tertiaire. (*Annales des maladies vénériennes*, N° 1, janvier 1935, p. 15).
- (134) GREENBAUM (S.). — La transplantation des tissus pour le diagnostic de la guérison de la syphilis. (*Journal Amer. Med. assoc.*, vol. 94, 10 mai 1930, N° 19, p. 347).
- (135) GROSSMAN (H.). — Nouvelles contributions expérimentales au problème de la syphilis du lapin. (*Zeits. f. Immunitätsf.*, t. LXXIX, 20 juillet 1933, p. 495).
- (136) HABERMANN (R.) et MAUELSHAGEN (F.). — Hoffmansche Drüsenpunktion zur frühenerkennung der Syphilis. (*Deuts. Med. Woch.*, 45, 1919, p. 574).

- (137) HAMBURGER (R.). — (*Monatsch. Kinderkeilh.*, 42, 1929, p. 198).
- (138) HASHIMOTO. — Experimentelle Versuche über die Superinfektion der Syphilis am Menschen. (*Japanische Z. f. dermatologie u. syphilis*, 1925, t. XXV, p. 439).
- (139) HASHIMOTO. — Réinoculation de la syphilis à l'homme. *Bruxelles Médical*, 1926, t. VI, p. 1632).
- (140) HOFFMANN (E.) et ARMUZZI (G.). — Experimentelle Untersuchungen über Salvarsan Resistente Syphilis Spirochäten. (*Deutsche. Med. W.*, N° 2, 1927, p. 51).
- (141) HOFFMANN (E.) — Importance des adénites ganglionnaires dans l'étude de la syphilis. (*Dermatologische Wochen.*, septembre 1928, t. LXXXVII, N° 3921, p. 1346).
- (141 A) HOFFMANN (E.). — (*Derm. Woch.*, 1929, 89, p. 2041).
- (142) JACQUET (L.) et SÉZARY (A.). — Des formes atypiques et dégénératives du tréponème pâle. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 24, 1907, p. 114).
- (143) JAHNEL (F.). — *Zeitsch. gesam. Neurol. u. Psych.*, 101, 1926, p. 210).
- (144) JAHNEL (F.) et LANGE. — (*Munch. Med. Woch.*, 73, 1926, p. 1875).
- (145) JAHNEL (F.) et R. PRIGGE. — Ueber den Histologischen Nachweis der *Spirochäte pallida* in Organen syphilisinfizierter Mäuse. (*Deutsch. Med. W.*, 26 avril 1929, t. LV, p. 694-695).
- (146) JAHNEL (F.), PRIGGE et ROTHERMUNDTH (M.). — Gibt es ausser den Spirochäten noch andere Erscheinungsformen oder Stadien des Syphiliserregers ? (*Dermat. Zeit.*, Bd LXIV, 1932, p. 7).
- (147) JAHNEL, W. KOLLE, MULZER, G. TRUFFI. — Valeur de l'infection asymptomatique dans l'étude de la syphilis expérimentale. (*Dermat. Woch.*, 3 juin 1933, 96, p. 752 ; *The Year Book 1933 of Dermatology and Syphilology*, p. 432).
- (148) JEANSELME. — *Traité de la syphilis*. (Doin, éditeur).
- (148 A) KARRENBERG. — (*Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1932, CLXV, p. 585, 693).

- (149) KATO (N.). — On the *spirochæta pallida* in the regional lymphatic nodes of the syphilitic mice. (*Lues (Kyoto)*, 6 fasc., I, 1931).
- (150) KHATCHATOURIAN (G. Kh.). — *Sov. Vestn. Vener. i. Dermat.*, 1933, N^{os} 3 et 4).
- (151) KITCHEWATZ. — Quelques remarques sur la recherche du tréponème. (*Annales dermato-syphiligraphiques*, 1926, p. 501).
- (152) KOLLE. — Experimentelle Untersuchungen über die « Abortivheilung », der Syphilis. (*Deutsch. med. Wochen.*, 1922, t. XXXIX, p. 1301).
- (153) KOLE. — Weitere studien über Heilung der experimentellen Kaninchen Syphilis. (*Deutsche. med. Wochen.*, 1924, t. L, p. 1235).
- (154) KOLLE. — Neue Forschungsergebnisse über experimentelle Syphilis. (*Klin. Wochen.* 1926 t. V, p. 1849).
- (155) KOLLE (W.) et EVERS (E.). — Experimentelle Untersuchungen ueber Syphilis und Rekurrens-spirochætose III Experimentelles über Syphilisinfection ohne Symptome. (*Deutsche. Med. Woch.*, 1926, t. LII, p. 559).
- (156) KOLLE et EVERS. — Experimentelle Studien über. Syphilis und Rekurrens Spirochaetose-IV Ueber die Geschwindigkeit des Eindringens der *Spirochæta pallida* von der Infektionsstelle in die regionären Lymphdrüsen. (*Deutsche Med. Wochen.*, 1926, t. XXVI, p. 1075).
- (157) KOLLE (W.) et SCHLOSSBERGER (H.). — Experimentelle Untersuchungen ueber Syphilis und Rekurrensspirochætose-V Ueber symptomlose Infektion von Mäusen u. Ratten, sowie symptomlose superinfektionen syphilitischer Kaninchen mit *spirochæta pallida*. (*Deutsche. Med. Woch.*, 1926, N^o 30, t. LIII, p. 1245).
- (158) KOLLE. — Experimentelle studien mit Syphilis und Rekurrensspirochætose ; Untersuchungen zur Frage der aktiven Immunität. und Infektions immunität bei Syphilis. (*Deutsche Med. Woch.*, 1927, t. LIII, p. 1499).

- (159) KOLLE et SCHLOSSBERGER. — Die Persistenz der Syphilisspirochäte in Mäusen während langer Zeiträume. (*Deutsche Med. Wochen.*, 1928, t. LIV, p. 129, 130).
- (160) KOLLE et PRIGGE. — Beiträge zur Syphilis Immunität. (*Ach. f. Dermat.*, 1928, t. CLV, p. 121).
- (161) KOLLE et PRIGGE. — Gibt es eine echte aktive Immunität bei Syphilis. (*Deutsche Med. Wochen.*, 1929, t. LV, p. 985).
- (162) KOLLE (W.) et PRIGGE. — (*Med. Klin.*, 1932, N° 14 ; *Arch. Staat. exp. Therap.*, 1932, 26, p. 11).
- (163) KOLLE et PRIGGE. — Existe-t-il une immunité active. Etude sur la syphilis expérimentale (*Med. Klin.*, 12 janvier 1934, p. 46, 49).
- (164) KOLMER et KAST. — La syphilis expérimentale des souris, des rats et des cobayes. (*The American Journal of Syphilis*, octobre 1932, vol. XVI, n° 4, p. 535).
- (165) KOLMER et RULE. — Les bains chauds dans la syphilis expérimentale primaire des lapins et dans la trypanosomiase des rats. (*Arch. of Dermat. and Syph.*, avril 1933, vol. XXVII, N° 4, p. 660).
- (166) KOLMER, SCHAMBERG, ANNA RULE et MADDEN. — L'influence du blocage réticulo-endothélial et de la splénectomie sur la trypanosomiase expérimentale, sur la syphilis et sur l'action chimiothérapeutique de l'arsphénamine et de la néoarsphénamine. (*The American Journal of Syphilis*, avril 1933, vol. XVII, N° 2, p. 176).
- (167) KRANTZ. — Les effets des doses insuffisantes de salvarsan sur la syphilis expérimentale du lapin. (*München. Med. Woch.*, 1933, 80, p. 2040 ; *American Journal of Syphilis*, octobre 1934, p. 550).
- (168) KRAUSS et VOLK. — Experimentelle Studien über lokale Immunität bei Syphilis. Vaccine und Tuberculose. (*D. M. Wochen.*, 1906, p. 1687).
- (169) LAKE (G. C.) et BRYANT (K. K.). — National Institute of health. (*Publ. Health Rep.*, 1930, bull. N° 157, 45, p. 2613).

- (170) LÉONARD (P.). — La syphilis sans chancre. Considérations cliniques et expérimentales (*J. de Médecine de Bordeaux*, 10 juin 1935, N° 16).
- (171) LÉPINE (P.). — Forme invisible et forme visible du virus syphilitique. (*Revue de Médecine*, N° 10, décembre 1931, p. 721).
- (172) LEVADITI et ROCHÉ. — La syphilis ; expérimentation, microbiologie, diagnostic. (Paris, Masson, 1909).
- (173) LEVADITI et MARIE (A.). — (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1919, 33, p. 741).
- (174) LEVADITI, R. SCHOEN, V. SANCHIS BAYARRI. — Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le *treponema pallidum* n'est qu'une des phases connues ? (*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1928, t. XLII, N° 5, p. 475 ; *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1927, t. XCVIII, N° 30, p. 149).
- (175) LEVADITI, P. LÉPINE et R. SCHÆN. — Relation entre le cycle évolutif du *Treponema Pallidum* et la genèse des lésions syphilitiques. (*C. R. de la Soc. Biologie*, 3 mai 1930, t. CIV, p. 72).
- (176) LEVADITI et LI-YUAN-Po. — Cycle évolutif du *Treponema Pallidum* du *Spirocheta pertennuis* et du *Spirocheta cuniculi*. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, t. CIV, 1930, p. 736).
- (177) LEVADITI et R. SCHÆN. — Présence du *Treponema Pallidum* chez les souris atteintes de syphilis expérimentale inapparente. (*C. R. de Soc. de Biologie*, séance du 12 mars 1932, t. CIX, p. 811).
- (178) LEVADITI, LÉPINE, VAISMAN. — (*Revue Prophyl. anti-vénér.*, 1932, N° 3, p. 129).
- (179) LEVADITI, J. C. MEZGER et R. SCHÆN. — Syphilis expérimentale microbiologiquement apparente chez la souris (lymphadénie tréponémique). (*C. R. des séances de la Soc. Biologie*, séance du 10 juin 1932, t. CX, p. 373).
- (180) LEVADITI, R. SCHÆN et A. VAISMAN. — Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif ? (*C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, séance du 4 juin 1932 t. CX, p. 370).

- (181) LEVADITI, A. VAISMAN et R. SCHÖEN. — Réceptivité du système nerveux central à l'égard du virus syphilitique. (*C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, séance du 11 juin 1932, t. CX, p. 427).
- (182) LEVADITI et N. CONSTANTINESCO. — Transmission de la syphilis à la souris par greffe de lymphadénome contaminé par un virus syphilitique. (*C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, séance du 23 juillet 1932, t. CX, p. 1217).
- (183) LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.). — Variations de la virulence du virus syphilitique Truffi entretenu par des passages sur le lapin. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1932, 109, p. 619).
- (184) LEVADITI et N. CONSTANTINESCO. — Le sang de souris atteinte de tréponémose cliniquement inapparente contient-il le virus syphilitique. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 décembre 1932, t. CXI, N° 40, p. 967, 969).
- (185) LEVADITI et N. CONSTANTINESCO. — Transmission en série de la tréponémose cliniquement inapparente de la souris. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 7 janvier 1933, p. 46, t. CXII).
- (186) LEVADITI et A. VAISMAN. — Action de la glycérine sur le virus syphilitique considéré aux diverses phases de son cycle évolutif. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 janvier 1933, t. CXII, p. 363).
- (187) LEVADITI, VAISMAN, Mlle SCHÖEN et MEZGER. — Nouvelles recherches expérimentales sur la syphilis. Cycle évolutif du virus syphilitique, neurosyphilis, virulence du *treponema pallidum*. (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. L, N° 2, p. 222, février 1933).
- (188) LEVADITI, A. VAISMAN et R. SCHÖEN. — L'état où se trouve le virus syphilitique dans le névraxe des souris syphilitisées par voie sous-cutanée. (*C. R. de la Société de Biol.*, 29 avril 1933, N° 16, t. CXII, p. 1669-1672).
- (189) LEVADITI, R. SCHÖEN et A. VAISMAN. — L'état où se trouve le virus syphilitique dans le névraxe des souris syphilitisées par voie intracérébrale. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXII, N° 17, 6 mai 1933, p. 60-63).

- (190) LEVADITI, R. SCHËN, A. VAISMAN et CONSTANTINESCO. — Le cycle évolutif du virus syphilitique. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, N° 24, 20 juin 1933, t. CIX, p. 813-835).
- (191) LEVADITI, A. VAISMAN, G. HORNUS et R. SCHËN. — Présence du virus syphilitique dans l'ovaire des souris syphilitisées par voie sous-cutanée. (*C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 9 octobre 1933, t. 197, p. 798).
- (192) LEVADITI, A. VAISMAN et Mlle MANIN. — Métallo-prévention bismuthique de la syphilis chez les singes cattrhiniens inférieurs et les anthropoïdes. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 10 octobre 1933, 97^e année, 3^e série, N° 31, p. 176-189).
- (193) LEVADITI, A. VAISMAN et R. SCHËN. — Variations de la réceptivité névraxique à l'égard du *treponema pallidum*. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 21 octobre 1933, t. CXIV, p. 504).
- (194) LEVADITI, R. SCHËN, Y. MANIN et A. VAISMAN. — Présence de *treponema pallidum* dans l'utérus des souris contaminées de syphilis. (*C. R. de Société Biologie*, 4 novembre 1933, t. CXIV, p. 687).
- (195) LEVADITI, A. VAISMAN, R. SCHËN. — Affinité tissulaire du *treponema pallidum*. (*C. R. de la Société de Biologie*, 1933, t. CXIV, p. 883).
- (196) LEVADITI, COQUOIN, Mlles KRASNOFF et Y. MANIN. — Mécanisme de l'action chimiothérapeutique du bismuth et de l'or dans la syphilis expérimentale. (*Bull. de la Société de Dermatologie*, 9 novembre 1933, p. 1433).
- (197) LEVADITI. — Etiologie et mécanisme pathogénique de la parasymphilis. (*Bruzelles Médical*, N° 3, 19 novembre 1933, p. 80).
- (198) LEVADITI, HORNUS, A. VAISMAN et Y. MANIN. — Mécanisme de l'action préventive exercée par le bismuth dans la syphilis expérimentale. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 1933, N° 38, t. 112, p. 306-307).

- (199) LEVADITI et ROTHSCHILD (H. de). — Etude expérimentale de la thermothérapie générale par les radiations à ondes courtes — syphilis expérimentale du lapin et de la souris. (*Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1934, N° 1, t. LII, p. 36).
- (200) LEVADITI, R. SCHÆN et A. VAISMAN. — Nouvelles recherches sur le cycle évolutif du virus syphilitique. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 13 janvier 1934, N° 2, t. CXV, p. 104).
- (201) LEVADITI, R. SCHÆN, A. VAISMAN et P. HABER. — Recherche du *treponema pallidum* dans les ganglions lymphatiques périphériques des souris syphilitisées expérimentalement. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 3 février 1934, t. CXV, p. 491).
- (202) LEVADITI, R. SCHOEN, Y. MANIN et A. VAISMAN. — Infection tréponémique utéro-ovarienne et cycle œstral folliculinique chez la souris blanche. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 2 juin 1934, p. 376).
- (203) LEVADITI, A. VAISMAN, Y. MANIN et R. SCHÆN. — Action des rayons γ du radium sur le virus syphilitique. (*C. R. de la Société de Biologie*, 2 juin 1934, p. 427).
- (204) LEVADITI, A. VAISMAN, M. PAIC. — Action des rayons de la lampe à mercure sur les propriétés chancrigènes du virus syphilitique. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 2 juin 1934, p. 429).
- (205) LEVADITI et J. ARAGER. — Syphilis et néoplasmes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 770).
- (206) LEVADITI, A. VAISMAN et Mlle R. SCHÆN. — Propriétés biologiques du virus syphilitique contenu dans les syphilomes résiduels des animaux prémunis. (*Annales des Maladies Vénériennes*, juin 1934, N° 6, p. 618).
- (207) LEVADITI, A. VAISMAN, R. SCHÆN et Y. MANIN. — Tentatives de transmission héréditaire de l'infection syphilitique inapparente chez la souris blanche. (*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1935, N° 5, t. LIV, p. 584).
- (208) LEVADITI, R. SCHÆN et A. VAISMAN. — Cycle évolutif du *Treponema Pallidum*. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} juin 1935, t. CXIX, N° 20, p. 466).

- (209) LEVADITI, A. VAISMAN et R. SCHÖEN. — Développement du *Treponema Pallidum* dans les ganglions lymphatiques de la souris. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 815).
- (210) LEVADITI, A. VAISMAN, R. SCHOEN et Y. MANIN. — Recherches expérimentales sur la syphilis (2^e mémoire). Variations de l'activité pathogène et cycle évolutif du virus syphilitique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1936, t. LVI, n° 3, p. 251).
- (211) LEWIN (E. M.). — Recherches expérimentales sur la théorie des auto-anticorps dans la syphilis. (*Archives für Dermatologie und Syphilis*, 1933, vol. CLXVIII, cah. 2, p. 239).
- (212) LISI (F.). — Résultats positifs dans les essais de superinfection chez les paralytiques généraux. (*Arch. für Dermat. und Syph.*, 1934, vol. CLXX, p. 181).
- (213) LI-YUAN-PO. — Syphilis inapparente de la souris par inoculation intratesticulaire de *Treponema Pallidum*. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1930, 105, p. 541).
- (214) LOQUIN (P.). — Contribution à l'étude de la valeur pratique de la ponction ganglionnaire dans le diagnostic des syphilis récentes. (*Thèse de Lyon*, 1933).
- (215) LUNSFORD et DAY. — (*Journal Amer. Med. assoc.*, 1934, 102, p. 448).
- (216) MAHONEY (J. F.) et BRYANT (K. K.). — Contact infection of rabbits in experimental syphilis. (*American Journ. Syphilis*, avril 1933, XVII, N° 2, p. 188).
- (217) MANOUELIAN (Y.). — Gommess syphilitiques et formes anormales du tréponème. Ultravirus syphilitique. (*C. R. Soc. Biologie*, 1930, 104, p. 249).
- (218) MANOUELIAN (Y.). — Syphilis tardive. Formes minuscules du *Treponema Pallidum*. Spirochétogène syphilitique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, déc. 1935, t. LV, p. 698).
- (219) MANTEUFEL (P.) et K. HERZBERG. — La curabilité de la syphilis du lapin au stade tardif et le problème de l'immunité. (*Zeit. f. Immunit.*, 20 juillet 1933, t. LXXIX, p. 482).

- (220) MARIE (A.) et STROESCO. — Etude comparative de la présence du *Trep. Pallidum* dans le cerveau des P. G. et des souris syphilitisées expérimentalement. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXI, p. 612).
- (221) MARCHIONINI (A.) et OTTENSTEIN. — Ferment biology and ferment diagnosis of syphilis. (*Arch. of Dermat. u. Syph.*, 1933, 167, p. 244).
- (222) MATSUMOTO. — Experimental syphilis and Framboesia. (*Monographiae actorum Dermatologicorum*, Kyoto, 1930).
- (223) MAUELSHAGEN (F.). — Ueber Punctionsmethode zur erbringung eines positiven Spirochäten nachweis bei Lues. (*Inaugural Dissertation*, Bonn, 1920).
- (224) MESTCHERSKY et BOGDANOFF. — Etude expérimentale de la superinfection dans la syphilis. (*The Urologic and cutaneous review*, St Louis, Missouri, avril 1928, p. 230).
- (225) MESTCHERSKY. — Réinfection et superinfection syphilitique. (*VIII^e Congrès de Dermatologie et de Syphil.*, Copenhague, 1930).
- (226) MICHELSON (E.). — Superficial lymph glands in early syphilis. (*Arch. Dermat. and Syph.*, mars 1932).
- (227) MILIAN. — Contagion de la syphilis. (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratique*, N^o 10, juillet 1934 ; *Annales de Dermatologie*, 1934, p. 1014).
- (228) MILIAN et LAFOURCADE. — Recherche sur les effets des rayons X sur les accidents primitifs de la syphilis et sur l'évolution ultérieure de celle-ci. (*Revue Française de Dermatologie et de Vénéréologie*, avril 1934, n^o 4, p. 218, 223).
- (229) MISAIZU (H.). — The part played by cutaneous syphilitic lesions in intra-venous superinfection. (*Acta Dermat.*, 1933, 21, p. 72).
- (230) MISAIZU. — Recherches de spirochètes dans les ganglions lymphatiques et la rate de lapins ayant été réinfectés par la voie intraveineuse. (*Bull. Soc. Japon. de Syph.*, 1933, 9-2; *Amer. Journal of Syphilis*, oct. 1934, p. 550).

- (231) MORGAN (H. J.), HARRIS (S.), THOMPSON (E. H.) et CUNNINGHAM (R. S.). — The effect of trypan blue on the experimental syphilis in the rabbit. (*American Journal Syph.*, octobre 1933, XVII, n° 4, p. 522).
- (232) MORINI (L.). — Recherches microscopiques et expérimentales sur la présence du spirochète dans les tissus et les sécrétions physiologiques et pathologiques des syphilitiques. (Modène, 1923, et *Annales de Dermatologie*, 1925).
- (233) NEISSER (A.). — (*Dermatol. Zeit.*, 1908, t. XV, p. 736).
- (234) NEISSER. — Beiträge zur Pathol. u. Therap. der Syph. Berlin. (*Springer*, 1911).
- (235) NICOLAS, FAVRE et ANDRÉ. — (*Lyon Médical*, 1^{er} octobre 1905).
- (236) NICOLLE et LEBAILLY. — Les infections expérimentales inapparentes (*C. R. Acad. des Sciences*, 1919, t. CLXVIII, p. 800).
- (237) NYKA (W.). — Contribution à l'étude des ganglions lymphatiques de lapin syphilitique. (*C. R. de la Société de Biologie*, 25 novembre 1933, t. CXIV, n° 36, p. 994, 1007).
- (238) NYKA (W.). — Contribution à l'étude des organes réputés virulents de la souris syphilisée (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 2 décembre 1933, t. CXIV, p. 1072).
- (239) NYKA (W.). — Etude sur le comportement « in vitro » du spirochète syphilitique à l'égard de cellules normales. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 décembre 1933, t. CXIV, n° 38, p. 1148).
- (240) NYKA (W.). — Contribution à l'étude du mécanisme de la transmission de la syphilis de la mère à l'embryon chez la lapine et la souris. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 16 décembre 1933, t. CXIV, p. 1258, 1269, n° 39).
- (241) NYKA (W.). — Le virus syphilitique, ses variations morphologiques, sa multiplication et son action pathogène. (*Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1934, n° 3, t. LIII, p. 243).

- (242) PASINI. — Superinfezione sifilitica e fenomeni immunitari nella sifilide. (*Gior. Ital. di. dermat. e sifil.*, 1927, t. LXVIII, p. 635-642). — Ricerche sperimentali di superinfezione sifilitica e fenomeni immunitari nella sifilide. (*Ibid.*, p. 941-969).
- (243) PHOTINOS. — La syphilis expérimentale chez le singe. Chancres et orchite syphilitique chez le lapin, 5 et 22 heures après l'inoculation des glandes du singe. (*Bull. de la Soc. Derm.*, 1931, p. 666).
- (244) PICCARDI. — Réinfection, pseudo-réinfection, superinfection. (*III^e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française*, Bruxelles, 1926 ; *Dermosifiligrafo*, décembre 1926, t. I, p. 411).
- (245) PICCARDI et BRUNETTI. — Osservazioni ed esperimenti di reinfezione e superinfezione sifilitica nell'uomo. (*Gior. ital. di dermat. e. sifil.*, octobre 1928, t. LXIX, p. 1438-1471).
- (246) PINARD (M). — L'immunité dans la syphilis (*Thèse Paris*, 1910).
- (247) PRIGGE et ROTHERMUNDTH. — Ueber symptomlose Syphilis Infektion. (*Derm. Zeitsch.*, 1927, t. L, p. 169-184).
- (248) PRIGGE (R.) et RUTKOWSKI (E.). — (*Deutsche med. Woch.*, 1929, n° 36, p. 1508).
- (249) PULVÉNIS. — Recherches sur la syphilis expérimentale du lapin. (*Thèse Paris*, 1933).
- (250) QUEYRAT. — (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, n° 28, 1904, et *Séances* du 29 décembre 1905 et du 19 janvier 1906).
- (251) QUEYRAT et PINARD. — (*Soc. Dermat. et syph.*, 18 mars 1909).
- (252) RAIZISS (G. W.) et SEVERAC (M.). — Syphilis asymptotique. (*Arch. of Dermat. and syph.*, juin 1933, 27, 923).
- (253) REILLY, E. RIVALIER, A. COMPAGNON, H. C. PHAM, E. FRIEDMANN et H. DU BUIT. — Les Infections éberthiennes larvées, 1^{er} et 2^e mémoires. (*Annales de Médecine*, 1936, p. 120 et 138). Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. (*Annales de Médecine*, février 1936, p. 165).

- (254) RICH (A. R.), CHESNEY (A. M.), TURNER (T. B.). — Experiments demonstrating that acquired immunity in syphilis is not dependent upon allergic inflammation. (*Bull. John Hopkins. Hosp.*, mars 1933, n° 3, LII, p. 179).
- (255) Ch. RICHET fils et DUBLINEAU (N.). — Pyrété et chimiothérapie associées dans le traitement de la syphilis du lapin. (*Journ. de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1933, t. XXXI, n° 3, p. 794).
- (256) RICHET (Ch.), DUBLINEAU (J.) et Mme MICHEL. — Les formes uniquement humorales de la syphilis expérimentale du lapin. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 27 novembre 1934, t. CXIII, n° 38, p. 637-641).
- (257) RICHET (Ch.), DUBLINEAU et Mme MICHEL. — L'allergie syphilitique expérimentale. Les chancres hypertrophiques de réinoculation. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 26 février 1935, t. 113, n° 8).
- (258) RICHET (Ch.), DUBLINEAU (J.) et Mme MICHEL. — L'allergie syphilitique expérimentale. Les formes discrètes de réinoculation. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 16 avril 1935, t. 113, n° 15).
- (259) ROMANIN (V.). — Métabolisme du calcium dans les différentes formes de syphilis. (*Biochim. e. Terap. sper.*, 1933, 20, p. 228).
- (260) ROSEN (I.), KRASNOW (F.) et LYONS (M. A.). — Etude du cholestérol et de la lécithine dans la syphilis. Rôle du cholestérol dans la réaction de Wassermann. (*Arch. Dermat. and syph.*, 1933, 27, p. 383).
- (261) SAGEL (W.). — (*Deutsche Med. Woch.*, 1926, n° 19, p. 778).
- (262) SALEEBY (E.) et GREENBAUM (S. G.). — (*Journ. amer. med. assoc.*, 96, 1931, p. 98).
- (263) SCHAUDINN (Fr.) et HOFFMANN (E.). — Ueber Spirochætenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. (*Deuts. Med. Woch.*, n° 18, 1905, p. 711).
- (264) SCHERESCHESKY. — Spirochætenhaltige ulzeropustulöse Veränderungen bei der weissen Maus, hervorgerufen durch Kulturimfungen. (*Deut. Med. Woch.*, 21 janvier 1929, p. 17).

- (265) SCHLOSSBERGER. — Syphilis und Frambæsie bei Mäusen. (*Centralb. f. Bakt.*, 1927, t. CIV, p. 237).
- (266) SCHLOSSBERGER. — Ueber das Verhalten der syphilis-spirochäten im Mause organismus bei Passagen. (*Med. Klinik*, 1929, t. XXV, p. 303-304).
- (267) SERPER et CHRISTER (S. S.). — La ponction des ganglions lymphatiques comme méthode du diagnostic de la syphitis. (*Roussi Vestnik. Dermatologie*, août 1924, n° 8).
- (268) SÉVERAC (M.) et RAIZISS (G. W.). — Penetration of syphilitic virus into experimental cancer tumors of mice. (*Americ. Journ. of Syphilis*, XVII, n° 2, avril 1933, p. 201).
- (269) SÉZARY (A.). — Les formes atypiques et la forme granuleuse du Tréponème pâle. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. CV, 15 novembre 1930, p. 444).
- (270) SÉZARY, LEFÈVRE et BOUTTEAU. — Le diagnostic précoce de la syphilis par la recherche du tréponème dans le suc de l'adénopathie primaire. (*La Presse Médicale*, juillet 1932, 60, p. 1183).
- (271) SÉZARY. — La syphilis (microbiologie). (In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*).
- (272) SHIMODA (F.). — Sur la ponction des ganglions dans la syphilis. (*Acta dermatologica Kyoto*, 1925, t. VI, p. 418).
- (273) SIMON (Cl.). — Sur la syphilis inapparente. (*Bull. Médical*, n° 42, 20 octobre 1934, p. 648).
- (274) SIMON (Cl.). — Est-ce bien le tréponème pâle qui est l'agent de transmission de la syphilis. (*Bull. Médical*, n° 17, 28 avril 1934, p. 259).
- (274 A) STREMPPELL. — (*Derm. Zeitsch.*, 1931, n° 61, p. 1).
- (275) SYRING (P.). — *Deutsche med. Woch.*, 1931, n° 51, p. 2155.
- (276) TANI, KAKISHITA et SAITO. — Beitræge zur Meerschweinensyphilis. (*Jusenk. Z.*, 1929, t. XXXIV, p. 568, 1310 et *Zentralbl. f. Bakter. et Orig.*, I, 1930, t. CXVII, p. 73).

- (277) TANI (T.) et OKAYA (T.). — Recherches expérimentales sur la syphilis du système nerveux central. V. Rôle de la dose inoculée, persistance des spirochètes dans le cerveau, réinfection du cerveau. (*Zentralbl. f. Bakt. I.*, 1933, t. CXXVII, p. 430).
- (278) TANI et FUNADA. — Recherches sur la syphilis du cobaye. Expérience de réinfection. (*Zentralbl. für Bakt. orig.*, 25 avril 1935, t. 134, H. 1/2, p. 50).
- (279) TANI et OGIUTI (K.). — Syphilis de la souris. (*Jap. Journ. exp. Med.*, 20 février 1935, t. XIII, p. 63).
- (280) TANI, SAITO (K.) et FUNADA (H.). — Nature de l'immunité antisypilitique. (*Zentralbl. f. Bakt.*, I, 1935, t. CXXXIV, p. 232).
- (281) TANI, OGIUKI (K.), HUTAKI (H.) et OYA (J.). — Vitesse de pénétration des spirochètes de la syphilis dans les ganglions. (*Zentralbl. f. Bakt.*, t. CXXXIV, 1935, p. 54).
- (282) TATSUMI. — (*Lues*, 1931-1932, t. VII et VIII, n° 4 et 1).
- (283) THIBIERGE, RAVAUT et LE SOURD. — Etude sur le tréponème chez les sypilitiques. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, avril 1906).
- (284) TOURAINE. — Les pseudo-tréponèmes de l'hémolyse. (*Bull. de la Soc. Fr. de Dermatologie*, janvier 1934, p. 122).
- (285) TROSSARELLO. — La réinoculation sypilitique aux différents stades de la maladie. (*Soc. Ital. de Dermatologie et syph.*, Section piémontaise, 1923, t. VII, p. 7).
- (286) TRUFFI (M.). — Sulla rapidità di passaggio del virus sifilitico alle ghiandole linfatiche. (*Pathologica*, 1913, 110, p. 316).
- (287) TZANCK (A.). — Immunité, intolérance, biophylaxie. (Masson, édit., Paris, 1933).
- (288) VAISMAN et HORNUS (G.). — La valeur de l'immunisation antisypilitique locale chez le lapin. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 mai 1933, t. CXIII, p. 63-64).
- (289) VAISMAN (A.). — La syphilis inapparente de la souris. (*Thèse Paris*, 1936).

- (290) VAN HÆLST. — (*Arch. Intern. de Méd. expérimentale*, 1932, t. 8, p. 557).
- (291) VAN HÆLST. — Recherche du *treponema pallidum* dans différents organes de la souris blanche atteinte de syphilis expérimentale inapparente. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 24 juin 1933, t. CXIII, p. 1535).
- (292) VAN HÆLST. — Evaluation approximative de la teneur ganglionnaire en tréponèmes chez le lapin syphilitisé. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 15 juillet 1933, t. CXIV, p. 174).
- (293) VAN HÆLST. — Observations sur la syphilis expérimentale des petits rongeurs de laboratoire et recherches sur l'existence éventuelle de formes invisibles du virus syphilitique. (*Arch. Intern. Méd. exp.*, décembre 1933, t. VIII, fasc. 4, p. 543).
- (294) VAN HÆLST. — Adénopathie régionale avec présence de tréponèmes chez le cobaye atteint de syphilis expérimentale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. LI, n° 6, décembre 1933, p. 714).
- (295) VAN HÆLST (J.). — (*Vl. Geneesh. Tijdschr.*, 1934, n° 9, p. 161).
- (296) VAN HÆLST. — Sur l'existence d'une forme invisible de l'agent syphilitique. (*Dermat. Zeit.*, juillet 1934, t. LXIX, p. 212).
- (297) WAGNER (R.). — Sur la résistance des spirochètes de la syphilis chez les sangsues. (*Dermatol. Zeit.*, septembre 1934, t. 70, n° 1, p. 11).
- (298) WAGNER (R.). — Les spirochètes de la syphilis peuvent-ils chez le lapin s'enfoncer de la cornée dans le cerveau. (*Dermatol. Zeit.*, septembre 1934, t. 70, n° 1, p. 13).
- (299) WAKERLIN (G. E.). — Attempted immunization of rabbits against experimental syphilis. (*Arch. Dermat. a syphilis*, décembre 1933, t. XXVIII, n° 6, p. 843).
- (300) WIEDMANN. — The part played by the reticulo-endothelial system in injury of the liver by Salvarsan. (*Wien Med. Wochens.*, 1933, p. 767, 83).

- (301) WISE et SULZBERGER. — The 1932 et 1933 book of dermatology and syphilology. (*The year book publish.*, Chicago ; Lewis et Cie, Londres).
- (302) WOLFF (M. R.). — Regional gland puncture in early diagnosis of syphilis. (*Urol. a. int. Rev.*, 1926, t. XXX, p. 454).
- (302 A) WORMS et SCHULTZE. — (*Deutsch. Med. Woch.*, 1931, p. 1856).
- (303) YASUMOTO. — Etude sur la syphilis expérimentale des rats. (*Lues*, 9, 9, 1933).
- (304) YOSHIDA. — Etude sur l'immunité dans les spirochètes. L'immunité locale dans la syphilis. (*Ac. dermat.*, 1930, t. XVI, p. 193).
- (305) YOSHIDA. — Syphilitische Veränderungen im lymphatischen System bei experimenteller Kaninchensyphilis. Regionäre Drüsenerkrankungen bei Hodensyphilis. (*Lues, Kyoto*, 6, fas. I, 1931).
- (306) ZURHELLE (E.). — Zur Histopathologie der rezent syphilitischen Lymphdrüsenerkrankung. (*Deutsch. Med. W.*, 1921, p. 1122).
- (307) ZURHELLE (E.). — Spirochätennachweis in der Kaninchenlymphdrüsen 2 Stunden nach der Infektion. (*Zbl. f. Ht. Geschl. Krank.*, 21, 1927, p. 137).
- (308) ZIELER (K.) et HAMEL (J.). — (*Arb. Staatsinst. exp. ther.*, n° 21, 1928, p. 207).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	15
PREMIERE PARTIE. — L'INFECTION SYPHILITIQUE DU SYSTEME LYMPHATIQUE ET DU TISSU MUSCULAIRE.	
INTRODUCTION	19
CHAPITRE PREMIER. — Système lymphatique et Syphilis humaine	
I. HISTORIQUE	25
II. ETUDE DU GANGLION SYPHILITIQUE HUMAIN	30
A. Anatomie pathologique	31
B. Technique des ponctions ganglion- naires	32
C. Observations	35
D. Valeur des ponctions ganglionnaires	38
CHAPITRE II. — Système lymphatique et Syphi- lis expérimentale	
I. DE LA GÉNÉRALISATION DU VIRUS ET DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE	40
A. Résultats expérimentaux	41
B. Considérations cliniques et prophy- lactiques	44
II. LES ASPECTS MORPHOLOGIQUES DU TRÉPO- NÈME DANS LES GANGLIONS	45
A. Formes atypiques du <i>Treponema</i> <i>pallidum</i>	46

B.	Cycle évolutif du <i>Treponema pallidum</i>	47
C.	Critique de la théorie du cycle évolutif	50
D.	Autres conceptions	54
III.	SYSTÈME LYMPHATIQUE ET SYPHILIS INAPPARENTE	58
A.	Le système lymphatique dans la syphilis inapparente du lapin ...	60
B.	Le système lymphatique dans la syphilis inapparente de la souris	65
C.	Le système lymphatique dans la syphilis inapparente du cobaye..	70
IV.	SYSTÈME LYMPHATIQUE APRÈS APPORT DIRECT DU VIRUS	76
A.	Inoculation directe du virus dans les ganglions du lapin neuf	77
B.	Inoculation directe du virus dans le ganglion lymphatique du cobaye	83
C.	Inoculation directe du virus dans les ganglions du lapin entièrement infecté	85
CHAPITRE III. — De l'apport direct du virus syphilitique dans les muscles		92
A.	Recherches sur les animaux neufs	93
B.	Recherches sur les animaux antérieurement syphilitisés	94
C.	Recherches sur les animaux après irritation du pédicule vasculo-nerveux du muscle	95
DEUXIEME PARTIE. — L'IMMUNITE REGIONALE ET PHENOMENES DE SENSIBILISATION ALLERGIQUE.		
CHAPITRE PREMIER. — Les Aspects du Problème de l'Immunité dans la Syphilis expérimentale		103

L'IMMUNITÉ DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE	
DU LAPIN	103
A. Réinoculation chez des lapins non traités	105
B. Réinoculation chez des lapins traités	107
C. Réinoculation chez des lapins por- teurs d'une syphilis inapparente.	109
Réinoculation expérimentale et les facteurs modifiant leurs résultats	110
 CHAPITRE II. — Nature de l'Immunité syphili-	
tique	114
THÉORIE DE NEISSER-KOLLE	114
THÉORIE DE CHESNEY-KEMP	116
CRITIQUE ET DISCUSSION ENTRE CES DEUX THÉORIES	117
 CHAPITRE III. — Mécanisme de l'Immunité. Re-	
cherches sur l'Immunité régionale	123
I. IMMUNITÉ HUMORALE	124
II. PROCESSUS HISTOGÈNE IMMUNITAIRE	124
III. FAITS EXPÉRIMENTAUX	127
A. Immunité régionale chez des ani- maux antérieurement traités	127
B. Immunité régionale chez des ani- maux non traités	129
 CHAPITRE IV. — Les Phénomènes allergiques	
dans la Syphilis expérimentale. De l'Hyper- sensibilité à l'Immunité-Chancré	138
I. PHÉNOMÈNES DE SENSIBILISATION ALLER- GIQUE CHEZ L'HOMME	139
A. Caractère des lésions du tertiarisme	139
B. Caractère des lésions de superinfec- tion aux différentes phases de la syphilis	139

C. Réactions intradermiques aux produits tréponémiques	141
D. Théorie de Dujardin	142
II. PHÉNOMÈNES DE SENSIBILISATION ALLERGIQUE CHEZ LES ANIMAUX	143
A. Recherches des réactions à la Luétine chez les animaux	144
B. La superinfection chez les animaux et les phénomènes allergiques ...	144
III. RAPPORTS DE L'ALLERGIE ET DE L'IMMUNITÉ	148
CONCLUSIONS	163
BIBLIOGRAPHIE	169



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

•• •• IMPRIMEURS - ÉDITEURS •• ••

•• 42, QUAI GAILLETON, 42 ••

•• •• •• •• LYON •• •• •• ••



